

## Rekomendacja nr 8/2019

z dnia 5 lutego 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty terapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, pod warunkiem uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka umożliwiającego osiągnięcie efektywności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej.

W analizie wnioskodawcy jako komparator uwzględniono najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. Best Supportive Care). W ramach analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględniono jedno badanie randomizowane oraz 2 badania obserwacyjne. Należy mieć na uwadze, że w badaniu randomizowanym, grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący krople zawierające 0,10% cysteaminy. Nie stanowi to istotnego ograniczenia w odniesieniu do oceny skuteczności wnioskowanej technologii, natomiast ma znaczenie w przypadku oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii.

W badaniu randomizowanym odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w odniesieniu do fotofobii, co jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Ponadto odnotowano w badaniach istotne statystycznie różnice, na korzyść stosowania leku Cystadrops w ramach surogatowych punktów końcowych.

W analizie bezpieczeństwa odnotowano zdarzenia niepożądane obserwowane u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów w badaniach CHOC i OCT-1. Miejscowe niepożądane reakcje na lek raportowano u wszystkich badanych pacjentów.

Znaczne różnice pomiędzy badaniami zidentyfikowano w zakresie raportowania poważnych zdarzeń niepożądanych, które w badaniu CHOC (okres obserwacji 90 dni) zostały zgłoszone

u 13% pacjentów, natomiast w badaniu OCT-1, w którym okres obserwacji był znacznie dłuższy (60 miesięcy), raportowano u 75% pacjentów.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania Cystadrops vs BSC. Wykazano, iż stosowanie produktu leczniczego Cystadrops w porównaniu z BSC, związane jest z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne. Należy mieć na uwadze, że eniodkoesns technologia nie jest kosztowo efektywna mimo zastosowania instrumentu podziału ryzyka, zaś przedstawione obliczenia podlegają ograniczeniom, wśród których należy przede wszystkim wymienić przyjęcie założeń skutkujących faworyzowaniem ocenianej interwencji względem komparatora (zawyżenie wartości inkrementalnego efektu zdrowotnego (QALY) i zniżenie kosztów po stronie interwencji, skutkującymi zniżeniem wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów).

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały oszczędności z perspektywy płatnika publicznego, jednak analizę wnioskodawcy cechuje znaczne ograniczenie w postaci założenia, że aktualnie cała populacja pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, stosuje Cystadrops w ramach Ratunkowego Dostęp do Technologii Lekowych (RDTL). W rzeczywistości 2 pacjentów stosuje aktualnie wnioskowany lek w ramach RDTL, a obliczenia wykonane przez Agencję wskazują na znaczny wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Odnalezione wytyczne kliniczne uznają stosowanie kropli zawierających cysteaminę za jedyną formę leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Refundacja leku Cystadrops we wnioskowanym wskazaniu jest zalecana w dwóch odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych.

Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże jedynie w sytuacji pogłębienia przedstawionej propozycji lub wprowadzenia dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka, które realnie wpłyną na cenę leku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystadrops (merkaptamina/cysteamina), krople do oczu, 3,8 mg/ml, fiolka 5 ml EAN: 3663502000274. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Cystynoza (ang. cistinosis, ICD-10: E.72.01) to rzadkie schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Cystynoza jest wynikiem mutacji genu CTNS, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystyny przez błonę lizosomalną. Z powodu defektu dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów m.in. nerek, oka, tarczycy, trzustki oraz w fibroblastach.

Cystynoza występuje z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Wyróżnia się odmiany: niemowlęcą, młodzieńczą i łagodną, z których najcięższą jest niemowlęca, natomiast łagodna występuje u osób dorosłych. Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 mies. życia. Do jej objawów należy brak

łaknienia i przyrostu masy ciała, wielomocz, polidypsja i skłonność do zapań. W tym okresie można rozpoznać kwasicę metaboliczną, hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego, niewielki cewkowy białkomocz. Zaburzenia te prowadzą do odpornej na leczenie krzywicy i zwapnienia nerek. Typowe objawy pozanerkowe to: uszkodzenie rogówki i światłowstręt oraz obecność złogów cystyny w innych strukturach oka, retinopatia, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, uszkodzenie trzustki i łagodna cukrzyca, osłabienie siły mięśniowej, powiększenie wątroby, objawy mózdkowe i pozapiramidowe, niedobór wzrostu.

Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynozą nefropatyczna wczesnodziecięca, dotycząca 95% populacji chorych. Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego liczba chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce, zgodnie z danymi z rejestru Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej POLtube, wynosi 11 osób, w tym 3 dzieci i 8 dorosłych.

Wprowadzenie terapii farmakologicznej poprawiło rokowanie pacjentów. Leczenie doustne zmniejsza potrzebę terapii nerkozastępczej. Po przeszczepieniu nerki choroba nie powraca, niemniej postępuje w innych narządach i prowadzi do powikłań tj. zaburzenia połykania, choroby płuc, kardiomiopatie, które pogarszają rokowanie.

Wzrost gęstości kryształków cystyny w oczach wzrasta wraz z wiekiem, prowadząc do światłowstrętu, kurczy powiek, keratopatii i nawracających nadżerek rogówki. U starszych pacjentów mogą wystąpić włókniste keratopatie, keratopatie taśmowe i obwodowe neowaskularyzacje rogówki. Rządziej zgłaszanymi nieprawidłowościami są: jaskra, retinopatia barwnikowa, zwyrodnienie siatkówki.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów stosowanie kropli do oczu z cysteaminą stanowi jedyną terapię rekomendowaną w leczeniu objawów akumulacji kryształków cystyny u pacjentów z cystynozą. Ze względu na brak ukrwienia rogówki, nie ma możliwości leczenia powyższego schorzenia lekami doustnymi.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 124), obecnie w analizowanym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne.

W analizie wnioskodawcy, jako terapię alternatywną wybrano najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. best supportive care), której celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników wpływających na progresję. W tym celu możliwe jest zastosowanie kropli nawilżających, łagodzących dyskomfort oka lub kropli z substancją aktywną w przypadku wystąpienia infekcji w obrębie oka oraz przyciemnianych okularów (minimalizowanie efektów światłowstrętu).

Należy mieć na uwadze, że w krajach europejskich w praktyce klinicznej, są stosowane krople zawierające cysteaminę, które są wytwarzane w aptece szpitalnej. Nie zostały jednak one uznane za komparator dla wnioskowanej technologii ze względu na brak powyższej praktyki w Polsce, różnice w procesie przygotowania oraz w składzie formułacji aptecznych zawierających roztwór cysteaminy. Powyższe różnice mogą wpływać na właściwości, jakość, trwałość, wymagane warunki przechowywania oraz sposób dawkowania leku, który uwzględniając częstość podań ma duże znaczenie w odniesieniu do zachowania compliance.

Ponadto, brak jest substancji czynnej cysteamina w aktualnej Farmakopei Polskiej XI 2017 oraz Wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W otrzymanych opiniach eksperckich również wskazuje się na brak dostępu do kropli z cysteaminą przygotowanych w polskich aptekach szpitalnych.

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano wybór komparatora dla produktu leczniczego Cystadrops za zasadny.

Jednocześnie należy zauważyć brak spójności analiz pod względem wyboru komparatora. W analizie klinicznej (AKL) w związku z brakiem danych oceniających produkt Cystadrops w porównaniu z wybranym komparatorem tj. BSC, uwzględniono badanie kliniczne, w którym terapia pacjentów w ramieniu komparatora opierała się na 0,10% formulacji cysteaminy. Jednocześnie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC, natomiast w analizie wpływu na budżet komparator stanowił Cystadrops stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Cystadrops zawiera substancję leczniczą cystaminę (nazywaną również merkaptaminą) w postaci roztworu stosowanego jako krople do oczu w dawce 3,8 mg/ml. Pojemność fiołki wynosi 5 ml.

Zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Dobowa dawka nie powinna przekraczać 4 kropli zakropionych do każdego oka.

Merkaptamina (cysteamina) ogranicza gromadzenie się kryształków cystyny w rogówce, działając jako środek eliminujący cystynę poprzez przemianę cystyny w cysteinę i mieszany dwusiarczek cysteiny i cysteaminy.

Cystadrops jest zarejestrowany w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą. Lek posiada status leku sierociego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego, które obejmuje leczenie rogówki u pacjentów z cystynozą (bez rozróżnienia poszczególnych form cystynozy: cystynozą nefropatyczną, cystynozą oczną).

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, które muszą być spełnione łącznie, do programu mogą zostać włączeni pacjenci, u których:

- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted].

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- Badania dla Cystadrops:

- CHOC (Liam 2017, raport EPAR i raport z przebiegu badania) – randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. RCT, *randomised controlled trial*); interwencja: Cystadrops (0,55%); komparator: hydrochlorek cysteaminy (CH) (0,10%) okres obserwacji: 90 dni; liczba pacjentów: grupa Cystadrops: 15 (30 oczu), grupa CH 0,10%: 16 (32 oczu);
- OCT-1 (Labbe 2014, raport EPAR i raport z przebiegu badania) – otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/IIa; interwencja: Cystadrops; Okres obserwacji: 60 miesięcy; liczba pacjentów: 8;
- Badanie dla BSC:
  - Gahl 2000 – badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono dane na temat naturalnego przebiegu choroby tj.: wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce wraz w wiekiem u pacjentów z cystynozą nefropatyczną; Analiza longitudinalna: 12-113 miesięcy (średnia:  $46 \pm 12$ ); Liczba pacjentów: 170 cystynozą nefropatyczną, ocena naturalnego przebiegu choroby.

Badanie CHOC oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego określono jako:

- Niskie w domenach: losowy przydział do grup, zaślepienie wyników badania oraz niepełnych danych na temat wyników;
- Wysokie w domenach: zaślepienie uczestników badania oraz badaczy oraz wybiórczego raportowania;
- Nieznane w domenach: ukrycie kodu randomizacji oraz pozostałych błędów.

Badanie OCT-1 zostało ocenione przez wnioskodawcę w skali NICE na 8/8 punktów. Według Agencji 2 punkty powinny zostać odjęte ze względu na brak jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia do badania oraz brak informacji o tym czy pacjenci byli włączani kolejno.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean difference*, średnia różnica.

Dodatkowo posłużono się następującymi kwestionariuszami/współczynnikami:

- wynik IVCM – zmiana gęstości kryształów cystyny w całej rogówce względem wartości początkowej. W ocenie całkowitej zmiany, sumowano wyniki oceny dokonywanej 7 warstwach rogówki– wynik 0-4 dla każdej z warstw rogówki; łączny wynik 0-28. Większa redukcja oznacza poprawę w zakresie ilości zakumulowanych kryształów cystyny.
- wynik CCCS – zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej. wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna gęstość kryształów) z odstępami 0,25. Większa redukcja oznacza poprawę w zakresie ilości zakumulowanych kryształów cystyny.
- wynik OCT – głębokość osadzania się kryształków cystyny [ $\mu\text{m}$ ], oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (ang. *optical coherence tomography*, OCT) przedniego odcinka gałki ocznej. Większa redukcja głębokości osadzania oznacza poprawę.
- nasilenie światłowstrętu – nasilenie światłowstrętu w skali ocen 0-5 (gdzie 0 to brak światłowstrętu, a 5 – ekstremalny światłowstręt).

Jako istotny klinicznie punkt końcowy uznano zmiany w zakresie nasilenia światłowstrętu.

*Skuteczność*

Badanie CHOC

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora w okresie obserwacji 90 dni, w ramach punktów końcowych:

- Istotnych klinicznie:
  - Fotofobia w ocenie lekarza: MD=-0,69 (95% CI: -1,00;-0,38);
  - Fotofobia w ocenie pacjenta: MD=-0,50 (95% CI: -0,83; -0,17).
- Surogatowych punktów końcowych:
  - IVMC: MD= -4,15 (95% CI: -6,29; -2,04);
  - CCCS: MD= -0,69 (95% CI: -0,89;-0,49);
  - OCT: MD= -56,9 (95% CI: -82,8; -31,0).

Nie odnotowano różnic istotnych między wnioskowaną interwencją a komparatorem w odniesieniu do oceny ostrości wzroku oraz wrażliwości na kontrast.

#### Badanie OCT-1

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do wartości początkowych w odniesieniu do:

- Fotofobii w ocenie lekarza w 60 miesiącu obserwacji: średnia zmiana=-0,90 (95% CI:-1,52;-0,28);
- IVMC 60 miesiącu obserwacji: średnia zmiana=-3,40 (95% CI: -6,08; -0,92);
- CCCS w 60 miesiącu obserwacji: średnia zmiana= -1,03 (95% CI: -1,36; -0,7).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między wnioskowaną interwencją a komparatorem w odniesieniu do CCCS w 3. i 48. miesiącu, CCT (grubość centralna rogówki, ang. central corneal thickness), OCT, ostrości wzroku oraz wrażliwości na kontrast.

#### Badanie Gahl 2000

W badaniu przekrojowym zaobserwowano, że niemowlęta w pierwszym roku życia nie wykazują krystalizacji w rogówce lub występuje ona u nich w minimalnym stopniu (CCCS od 0 do 0,25). Następnie wynik CCCS wzrastał liniowo wraz z wiekiem. U pacjentów w wieku 16 miesięcy występowały widoczne kryształki. Natomiast krzywa wzrostu CCCS osiągała plateau na poziomie wyniku 3,00 (poziom max. wyniku CCCS) we wczesnym okresie młodzieńczym. Mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wynosiła 3,00, czyli największą rozpoznawalną ilość kryształków. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50.

Na podstawie regularnych pomiarów CCCS w grupie 9 wybranych pacjentów niestosujących leczenia miejscowego zaobserwowano postępujące zagęszczanie się kryształków cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian, co wynikało z uzyskania maksymalnej wartości parametru już na początku badania.

Powyższe wyniki wskazują, iż brak leczenia, w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną był związany ze stopniową i postępującą w czasie akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

#### *Bezpieczeństwo*

Żaden pacjent nie przerwał leczenia podczas trwania badania OCT-1.

W badaniu CHOC, u 2 pacjentów wystąpiła konieczność trwałego przerwania leczenia, przy czym przyczyna nie była związana ze stosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów w badaniach CHOC i OCT-1 stosujących Cystadrops. Miejscowe niepożądane reakcje na lek raportowano u wszystkich badanych pacjentów.

W badaniu CHOC do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops należały: ból oka (12/15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (9/15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (10/15 pacjentów – 67%), świąd oka (6/15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (9/15 pacjentów – 60%).

Po 5 latach obserwacji w badaniu OCT-1, ból oka raportowano u 7/8 pacjentów (87,5%), niewyraźne widzenie po podaniu leku u (6/8 (75%), podrażnienie oka 4/8 pacjentów (50%), uczucie dyskomfortu oka oraz uczucie ciała obcego w oku u 2/8 pacjentów (25%).

W badaniu OCT-1 6/8 pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, 4/8 pacjentów – ciężkich działań niepożądanych. Jednocześnie, u 1 pacjenta wystąpienie poważnego działania niepożądanego uznano za możliwie związane z zastosowanym leczeniem, tj. wystąpienie neowaskularyzacji rogówki po 3,5 roku terapii.

W badaniu OCT-1 odnotowano istotny statystycznie wzrost średniej zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego po 48 miesiącach wśród pacjentów stosujących Cystadrops względem wartości początkowej: średnia zmiana= 3,0 mmHg (95% CI: 1,3; 4,7).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w badaniu:

- CHOC względem komparatora w odniesieniu do całkowitego wyniku barwienia rogówki oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego;
- OCT-1 względem wartości początkowych w odniesieniu do nasilenia bólu podczas aplikacji kropli mierzonego w skali VAS (odnotowano trend wzrostowy w 30 dniu terapii a następnie spadkowy w 60 miesiącu terapii).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cystadrops częstość, typ i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci i dorosłych są takie same. Do działań niepożądanych występujących:

- Bardzo często należą: ból oka, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, wydzielina w oku, dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie lepkość oczu i rzęs);
- Często należą: nietypowe odczucia wewnątrz oka, suchość oka, uczucie ciała obcego w oku, obrzęk powiek, podrażnienie powiek, zaburzenia widzenia, jęczmień, ból w miejscu zakraplania.

#### Baza Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization - WHO)

Odnaleziono 1136 zgłoszeń reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia cysteaminą. Należy podkreślić, iż niniejsze zgłoszenia dotyczą substancji czynnej cysteamina, a nie produktu leczniczego Cystadrops. Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (199), w tym przede wszystkim raportowano występowanie wymiotów (93/199) i nudności (65/199). Ponadto odnotowano 143 reakcje z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym najczęściej nieskuteczność leku (17/143) i zmęczenie (17/143). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń oka (114), w tym głównie podrażnienie oczu (54/114), zaburzenie widzenia (38/114) oraz nieprawidłowe odczucie w oku (38/114).

#### Baza ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków prowadzona przez European Medicines Agency - EMA)

Odnaleziono informację o 45 zgłoszeniach indywidualnych pacjentów raportowanych do stycznia 2019 r. dla produktu Cystadrops. Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem grupy działań niepożądanych wyniosła 50. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń oka (43) oraz zaburzeń

ogólnych i stanów w miejscu podania (3). W ramach grupy zaburzeń oka raportowano głównie podrażnienie oka oraz niewyraźne widzenie.

### EMA

Odnaleziono raport EPAR mówiący o zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły w ramach programu NPU (ang. *Named Patient Use*). W raporcie wskazuje się, iż żadne ze zdarzeń, które wystąpiły nie stanowiło zdarzenia ciężkiego i było przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem. W ramach programów nie zaraportowano zdarzeń niepożądanych innych niż w badaniach klinicznych. Populację stanowiło 106 francuskich pacjentów. Najczęściej obserwowano podrażnienie i ból oka, niewyraźne widzenie oraz dyskomfort w miejscu zakraplania. W przypadku 4 pacjentów wystąpienie zdarzenia niepożądanego spowodowało czasowe przerwanie leczenia.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa na stronie URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (Agencji ds. Żywności i Leków, ang. Food and Drug Agency).

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że została ona oparta jedynie o dwa badania, z czego tylko jedno (CHOC) było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną. Ma to jednak swoje uzasadnienie w rzadkim charakterze choroby.

Ponadto grupę kontrolną w badaniu CHOC stanowiły osoby przyjmujące 0,10% hydrochlorok cysteaminy (krople wytwarzane w aptece szpitalnej), zatem nie jest to przyjęty jako komparator BSC, natomiast ponownie uwzględniając rzadki charakter choroby, brak innych dostępnych dowodów oraz przypuszczalnie lepszy efekt terapeutyczny niż BSC, ograniczenie to w głównej mierze dotyczy analizy bezpieczeństwa nie zaś oceny skuteczności. Niemniej jednak badanie to nie umożliwia wiarygodnej oceny różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają również wpływ:

- Otwarty charakter badań, co zwiększa ryzyko popełnienia błędu systematycznego;
- Uwzględnienie w znacznej mierze nieistotnych klinicznie punktów końcowych (surogaty), co utrudnia ocenę faktycznego wpływu na skuteczność terapii;
- W opracowaniu wnioskodawcy wykorzystano dane z nieopublikowanych raportów do włączonych badań, do których Agencja nie miała dostępu, zatem nie było możliwe ich zweryfikowanie.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak możliwości oceny wyników IVCM w najmłodszej części populacji pediatrycznej, przez co ocena skuteczności w tej grupie została wykonana na podstawie drugorzędowych punktów końcowych;
- Po stronie komparatora w analizie wnioskodawcy odnaleziono jedynie badanie przekrojowe, bez grupy kontrolnej ukazujące naturalny przebieg choroby, Gahl 2000;
- We włączonych badaniach nie przeprowadzono oceny punktów końcowych odnoszących się do zależnej od stanu zdrowia jakości życia;
- Badania wykorzystane w analizie głównej nie miały charakteru międzynarodowego (zostały przeprowadzone we Francji), jednak w ocenie EMA (EPAR 2016), ze względu na homogeniczność genetyczną i fenotypową schorzenia w obrębie Europy, uzyskane wyniki można uznać za reprezentacyjne;



- Ograniczona liczba wyników dla populacji małych dzieci. W sumie 15 pacjentów z populacji pediatrycznej było leczonych produktem leczniczym Cystadrops, przy czym tylko 3 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt produktu leczniczego Cystadrops;
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted];

- [REDAKTOWANE];
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosi dla porównania Cystadrops vs BSC:

- bez uwzględnienia RSS – 326 781 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS – 324 869 PLN/QALY.

Wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza od komparatora w postaci BSC. Stosowanie Cystadrops w miejsce BSC jest nieużyteczne kosztowo zarówno bez RSS, jak i po jego uwzględnieniu.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR ceny progowe ocenianego produktu leczniczego wynoszą dla porównania Cystadrops vs BSC:

- [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE].

Największy wzrost współczynnika ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej odnotowano dla wariantu, w którym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Do największego obniżenia współczynnika ICUR dochodzi w przypadku braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów. Powyższe stwierdzenia odnoszą się zarówno do wariantu bez, jak i z RSS.

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS) ICUR znajdował się powyżej aktualnego progu opłacalności (139 953 zł/QALY).

#### Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu jest brak przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości. Uwzględnione scenariusze w jednokierunkowej analizie wrażliwości i związane z tym zmienione wartości parametrów powinny być przetestowane łącznie. Słuszne wydaje się przetestowanie scenariusza, w którym mediana czasu przeżycia pacjentów wynosi 40 lat oraz [REDAKTOWANE]

Kolejnym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest przyjęcie wieku początkowego pacjentów w modelu na poziomie 2 lat (wiek, od którego zgodnie z ChPL produkt leczniczy Cystadrops jest wskazany do stosowania). Takie postępowanie nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji w Polsce, gdzie zdecydowana większość pacjentów, którzy mogliby skorzystać z ocenianej technologii, zgodnie z danymi otrzymanymi z rejestru POLtube, to pacjenci dorośli. Uwzględnienie w modelu tylko młodszych pacjentów wpływa na wyniki analizy prowadząc do zawyżenia inkrementalnego efektu QALY.

Poważne wątpliwości budzi również fakt, że w modelu uwzględniono utratę wzroku po stronie komparatora. Założenie to nie jest poparte dowodami naukowymi i opiera się jedynie na opinii eksperckiej. Przyjęcie tego założenia wpływa na znaczny wzrost QALY po stronie interwencji, a tym samym wpływa na zaniżenie wyniku ICUR.

Na wiarygodność wyników wpływają również:

- uwzględnienie w wariancie podstawowym mediany przeżycia na poziomie 57,5 lat. Zgodnie z opinią jednego eksperta ok. 30% chorych z cystynozą nefropatyczną umiera ok. 28 roku życia. Zdaniem innego eksperta oczekiwana długość życia pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej to 30-50 lat. Mimo że z kolejnej opinii eksperckiej wynika, iż dzięki

leczeniu cysteaminą w postaci doustnej pacjenci rzadziej lub później rozwijają niewydolność nerek, która wymaga dializoterapii lub transplantacji i zwiększa śmiertelność u młodych pacjentów, uwzględnienie takiej wartości mediany przeżycia może prowadzić do zawyżenia rzeczywistej wartości inkrementalnego efektu QALY, a w analizowanym przypadku również do zaniżenia wartości ICUR;

- uwzględnienie w modelu 100% compliance. Wnioskodawca powołał się na wysoki poziom przestrzegania zalecanego dawkowania [redacted] oraz na wyniki badania OCT-1, w którym compliance wyniósł ponad 95%. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na możliwość stopniowego zmniejszenia dawkowania oraz motywację pacjentów do przestrzegania zaleceń spowodowaną oczekiwaniem pacjentów na efektywną terapię. [redacted]

- nieuwzględnienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii lekiem Cystadrops np. z badania OCT-1 (w którym u pacjentów doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz rozwinęła się neowaskularyzacja rogówki) stanowi ograniczenie analizy prowadzące do zaniżenia kosztu po stronie ocenianej interwencji. W modelu nie uwzględniono po stronie interwencji dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych, tj. ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, świąd oka oraz niewyraźne widzenie. Wnioskodawca tłumaczy takie postępowanie nieodnotowaniem w trakcie terapii trwającej 90 dni w badaniu CHOC poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a większość najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych miała charakter przemijający oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie mniej takie podejście może prowadzić do zaniżenia kosztów po stronie interwencji;
- w modelu uwzględniono wyniki zdrowotne po stronie komparatora dotyczące komplikacji związanych z gromadzeniem kryształów cystyny na podstawie publikacji Tsilou 2002 i Tsilou 2006. Należy jednak mieć na uwadze, że w ww. publikacjach część pacjentów stosowała krople do oczu w stężeniu tożsamym, co oceniana interwencja. Takie postępowanie wiąże się z uwzględnieniem komplikacji na podstawie danych o aktywnym leczeniu jedynie w ramieniu komparatora. Takie postępowanie nie jest zasadne i może prowadzić do zaniżenia kosztu po stronie interwencji. W ww. publikacjach chorzy zdiagnozowani przed 1986 r. nie otrzymywali kropli do oczu z cysteaminą od początku objęcia ich terapią. Należy zauważyć, iż populacja polskich pacjentów, którzy rozpoczną terapię lekiem Cystadrops w przypadku objęcia go refundacją również może rozpocząć ją kilka lat po postawieniu rozpoznania. W związku z powyższym interwencja stosowana w badaniu jest bliższa terapii wnioskowanej niż terapii BSC;
- kolejnym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie wartości dotyczących spadku użyteczności na podstawie opinii ekspertów oraz publikacji, której wartości nie odnoszą się do pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W zakresie wykorzystanych w modelu wartości dotyczących skuteczności, wątpliwości może budzić uwzględnienie wyniku średniej zmiany ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCN) odnoszącego się do subpopulacji dzieci, dla którego w raporcie EMA nie osiągnięto istotności statystycznej. Ze względu na fakt, że redukcja ilości kryształów cystyny w rogówce oka w subpopulacji dzieci jest

niższa niż w populacji ogólnej w badaniu, uwzględnienie tego wyniku w modelu jest podejściem konserwatywnym. W przypadku wyniku dla populacji ogólnej osiągnięto większą różnicę i była ona istotna statystycznie;

- należy również mieć na uwadze, że uwzględnione koszty w modelu są tylko przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się np. do kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia cysteaminą doustną w ramach RDTL. Aby przedłużyć leczenie w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące należy potwierdzić skuteczność leczenia. Nie jest pewne, jakie badania należy wykonać w tym celu, w związku z tym wnioskodawca w modelu [REDAKTOWANE]

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń uwzględniono prawdopodobny wariant, w którym:

- [REDAKTOWANE];
- mediana przeżycia pacjentów w modelu wynosi 40 lat;
- płatnik publiczny nie ponosi kosztów wymiany co 6 mies. białej laski dla osób niewidomych.

Należy mieć na uwadze, że w wariantcie tym uwzględniono założone przez wnioskodawcę występowanie ślepoty po stronie komparatora, mimo że założenie to budzi wątpliwości i wpływa na obniżenie wartości ICUR.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem, dlatego też nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnej analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń i pacjenta.

Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- 8 pacjentów w 1 roku;
- 8 pacjentów w 2 roku.

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt produktu leczniczego Cystadrops;
- [REDACTED];
- koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- [REDACTED];
- [REDACTED].

Według wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wiązało się z oszczędnościami na poziomie:

- bez uwzględnienia RSS
  - 1 936 PLN w 1 i 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS
  - [REDACTED];
  - [REDACTED];

Dla wariantu minimalnego bez uwzględnienia RSS oszacowano, że refundacja leku Cystadrops dla 6 pacjentów spowoduje zmniejszenie wydatków NFZ o ok. 1,5 tys. PLN w obydwóch latach refundacji.

[REDACTED]

W wariantcie maksymalnym, w którym założono, iż terapią objętych zostanie 14 osób (również pacjenci z młodzieńczą postacią choroby), przy braku uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego w 1. i 2. roku refundacji zmniejszą się o ok. 3,4 tys. PLN.

[REDACTED]

[REDACTED]

## Ograniczenia

Ponadto w scenariuszu maksymalnym analizy przyjęto liczebność populacji z cystynozą nefropatyczną wg danych POLtube – 14 osób. Powyższa liczebność obejmuje zarówno pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby – 12 osób, jak i postacią młodzieńczą – 2 osoby. Przyjęcie powyższego założenia nie jest zgodne z założeniami analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej i ekonomicznej, w której jako populację wnioskowaną przedstawiono jedynie pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną.

### Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe oszacowania dla wariantu scenariusza istniejącego, w którym w 2020 r. 2 pacjentów przyjmuje lek Cystadrops w ramach RDTL oraz

. W analizowanym wariantcie w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają (w każdym wariantcie AWB wnioskodawcy dochodziło do oszczędności po stronie płatnika publicznego) o ok. 1,94 mln PLN w 1. i 2. roku refundacji bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka nieznacznie obniża koszty terapii, przez co nie zapewnia efektywności kosztowej, zatem propozycja wnioskodawcy powinna zostać uzupełniona o RSS, który umożliwi jej osiągnięcie.

### Uwagi do programu lekowego

Program lekowy obejmujący stosowanie wnioskowanej interwencji

Lek Cystagon był refundowany w ramach programu „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD10 E72.0)”. Analizowany w niniejszym opracowaniu program zatytułowano: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”. Analizy problemu decyzyjnego, kliniczna i ekonomiczna przedłożone przez wnioskodawcę obejmują wskazanie – wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej. Istnieje ryzyko, iż usunięcie z nazwy programu określenia, iż terapią będą objęci pacjenci z wczesnodziecięcą postacią choroby oraz brak wskazania dokładnego rozpoznania w kryteriach kwalifikacji do programu, umożliwi korzystanie z terapii osobom z młodzieńczą postacią choroby. Wprawdzie niemowlęca forma cystynozy jest najczęstsza, a dodatkowo jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego u dzieci, niemniej u pacjentów z postacią młodzieńczą (2 pacjentów w Polsce według POLtube) również mogą występować łagodne objawy zespołu Fanconiego.

### Kryteria kwalifikacji

Określone w programie lekowym kryteria kwalifikacji uwzględniają . Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne leku Cystadrops, obejmujące leczenie

objawów ocznych choroby zasadnym wydaje się uwzględnienie w kryteriach kwalifikacji jedynie możliwość identyfikacji kryształów cystyny w rogowce pacjentów z już stwierdzoną wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną.

#### Badania przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia

[redacted]. Należy zaznaczyć, iż lek Cystagon stanowi lek do stosowania ogólnego, który wpływa na ograniczenie gromadzenia cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek. Lek Cystadrops natomiast ma postać kropli do oczu i stosowany jest wyłącznie w celu leczenia powikłań ocznych choroby. Tym samym przeprowadzenie wszystkich wymienionych w programie lekowym badań [redacted]

[redacted] poza badaniami okulistycznymi, jest nieuzasadnione.

Stanowisko to znajduje odzwierciedlenie w opinii eksperta, który w badaniach kwalifikujących do leczenia oraz w monitorowaniu leczenia jako zalecane badania wymienia jedynie badania okulistyczne. Zdaniem eksperta „*biorąc pod uwagę, że leczenie kroplami ocznymi ma charakter wspomagający i miejscowy, nie ma potrzeby wykonywania ogólnych badań laboratoryjnych krwi czy moczu*”. Również inny ekspert wskazał, iż w ramach monitorowania powinno być wykonywane „*badanie w lampie szczelinowej lub mikroskopie konfokalnym i konsultacją okulistyczną co 90 dni*”.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązanie, którego wdrożenie ma pozwolić na uwolnienie środków pozwalających na pokrycie kosztów leczenia oszacowanych w scenariuszu [redacted], w którym wzrost wydatków z budżetu NFZ, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Cystadrops w ramach programu lekowego wyniesie zarówno w [redacted].

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 8,4 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Cystadrops.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- T-CiS.bcn Group 2015 – Zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy;
- ERA-EDTA 2014 – europejskie wytyczne.

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi stosowanie kropli zawierających cysteaminę jest jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017;
- Zorginstituut Nederland 2017.

W rekomendacji HAS 2017 zalecono refundację leku w analizowanym wskazaniu. Zaznaczono również, że badania kliniczne jednoznacznie wskazują, że Cystadrops obniża gęstość złogów cystyny w rogówce oka. Dowody kliniczne świadczą o wyższej skuteczności stosowania leku Cystadrops w danym wskazaniu w porównaniu z podawaniem cysteaminą w stężeniu 0,1%. W rekomendacji zwrócono uwagę na fakt występowania działań niepożądanych wywoływanych stosowaniem leku Cystadrops.

Zorginstituut Nederland 2017 zarekomendował refundację produktu Cystadrops. Wyniki badań wskazują na terapeutyczną wartość dodaną produktu Cystadrops w porównaniu do placebo (na podstawie badań porównujących wnioskowaną technologię z cysteaminą w stężeniu 0,1%).

Negatywna opinia AWMSG 2017 wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cystadrops (cysteamina) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Żaden z powyższych krajów nie ma PKB zbliżonego do Polski. We wniosku nie podano poziomu refundacji ze środków publicznych. W żadnym z 8 krajów nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.11.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.745.2018.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina), krople do oczu, 3,8 mg/ml, fiolka 5 ml, EAN: 3663502000274 w ramach programu lekowego: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Cystadrops (merkaptamina/cysteamina) w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Cystadrops (merkaptamina/cysteamina) w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”
2. Raport nr OT.4331.41.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Cystadrops (cysteamina) we wskazaniu: "Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)". Analiza weryfikacyjna