

INAR

A CERTARA COMPANY

*Uzupełnienie analityków
Instytutu Arcana do raportu
HTA dla produktu leczniczego
Cystadrops® w odpowiedzi
na uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie*

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax: +48 12 26 36 038
www.inar.pl



I. UZUPEŁNIENIE ANALITYKÓW INSTYTUTU ARCANA DO RAPORTU HTA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO CYSTADROPS®

I.1. Uwaga AOTMiT dotycząca analizy klinicznej

„Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w kryteriach kwalifikacji badań do analizy w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach w ramieniu komparatora wskazał BSC, nie wymieniając możliwości uznania jako BSC terapii z zastosowaniem cysteaminy w niższych stężeniach. Jednakże do analizy włączono badanie, w którym komparator stanowił lek zawierający 0,1% roztwór chlorowodorku cysteaminy, stanowiący terapię aktywną. Wnioskodawca określił takie postępowanie jako podejście konserwatywne. Należy jednak wskazać, iż w przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC.

Ponadto w kryteriach włączenia badań do analizy wnioskodawca podał dawkowanie wnioskowanego leku – jedna kropla 4 razy dziennie, tymczasem w części badań włączonych do analizy dawkowanie nie spełniało tego kryterium.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem (porównanie typu *head-to-head*), tj. najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w analizowanym wskazaniu. W procesie wyszukiwania odnaleziono wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie CHOC), w którym porównywano analizowaną interwencję z 0,10% roztworem chlorowodorku cysteaminy. Natomiast po stronie komparatora (BSC) zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000*. Badanie to było jedynym badaniem, które mogło posłużyć za źródło danych dotyczących wybranego w niniejszej analizie komparatora BSC. Jednakże w badaniu *Gahl 2000* nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa interwencji alternatywnej (BSC). Przeprowadzenie zatem analizy bezpieczeństwa dla porównania leku Cystadrops® z BSC było niemożliwe do zrealizowania.

W związku z powyższym biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby ultra-rzadkiej (ang. *orphan disease*), uwzględniając ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno tej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z badania CHOC, pomimo braku adekwatnego komparatora. Uznano, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminy (który jest substancją aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza niż stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badania CHOC, dotycząca porównania interwencji Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH wykazała, iż ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej oceniany na podstawie badania klinicznego CHOC jest dobry. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego

Cystadrops® należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (u 9 z 15 pacjentów – 60%). Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Tylko w wypadku powodowania miejscowej reakcji podrażnienia oka wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Cystadrops®, który częściej niż 0,10% roztwór chlorowodoru cysteaminy powodował wystąpienie tego zdarzenia niepożądanego. Należy ponadto podkreślić, iż badanie CHOC było badaniem prowadzonym we Francji. W publikacji *Liang 2017* podkreślono, że we Francji leczenie cystynozy nefropatycznej przy zastosowaniu roztworu 0,10% chlorowodoru cysteaminy stanowi standardowe leczenie.

Ponadto w AKL Wnioskodawcy, w celu pełnego zobrazowania profilu bezpieczeństwa leku Cystadrops® u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, przedstawiono dane pochodzące z raportu EPAR, dane z rejestru NPU oraz CHPL. Należy podkreślić, iż Europejska Agencja Leków w raporcie EPAR uznała, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cystadrops® jest pozytywny, a profil bezpieczeństwa leku akceptowalny.

Zgodnie z zapisami CHPL odnośnie dawkowania dla produktu leczniczego Cystadrops® zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. W badaniu OCT-1 początkowa dawka wynosiła ≥3 krople/oko/dobę. W opisie badania OCT-1 przedstawionego w CHPL wskazano, iż po 30 dniach leczenia i przy średniej częstotliwości zakraplania 4 razy na dobę zaobserwowano średni 30% spadek wyniku całkowitego IVCM. 30% średni spadek ilości nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce w porównaniu z wartością początkową utrzymywał się w miarę upływu czasu. Wśród pacjentów przeprowadzono dostosowywanie dawki, która ostatecznie wynosiła 3 krople/oko/dobę w przypadku 7 z 8 pacjentów. Ponadto badanie OCT-1 zawierało istotne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej.

W związku z powyższym, przy uwzględnieniu niewielkiej liczby danych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji, zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania w ramach oceny analizy efektywności klinicznej.

1.2. Uwaga AOTMiT dotycząca analizy klinicznej:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędy w charakterystyce badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, w zakresie opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera pełnego opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględniającego kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie: W charakterystyce tabelarycznej badania CHOC wskazano, iż w badaniu nie określono metody randomizacji, co nie jest zgodne z informacją zamieszczoną w publikacji *Liang 2017* do tego badania. Jednocześnie w tabeli zawierającej charakterystykę badania CHOC przedstawiono jedynie część kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.”*

Odpowiedź Instytutu Arcana:

Jak słusznie wskazali Analitycy Agencji AOTMiT w badaniu CHOC (publikacja *Liang 2017*) przedstawiony został opis zastosowanej metody randomizacji. W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie przedstawiono ponadto wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania określonych w publikacji *Liang 2017*.

W celu uzupełnienia brakujących informacji, dotyczących opisu zastosowanej metody randomizacji oraz kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, poniżej przedstawiono odpowiednie uzupełnienie.

Opis metody randomizacji

W badaniu CHOC pacjenci zostali zrandomizowani, przy wykorzystaniu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*Interactive Voice Response System*) lub systemu internetowego IWRS (*Interactive Web Response System*), do 2 grup (Cystadrops[®] vs chlorowodorek cysteaminowy 0,1%) w stosunku 1:1. System IVRS/IWRS zapewnia utajenie randomizacji. System IVRS/IWRS wyznaczał pacjentowi leczenie na podstawie listy randomizacyjnej. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wyjściowego statusu IVCN (ang. *in vivo confocal microscopy*, mikroskopia konfokalna *in-vivo*) oraz wieku.

Brakujące kryteria włączenia oraz wykluczenia

Kryteria włączenia: zdolność do przestrzegania wszystkich procedur badawczych, w tym schematu dawkowania leku w postaci 4 zakropleń/dzień.

Kryteria wykluczenia: nadwrażliwość na cysteaminę lub dowolną substancję pomocniczą (wersenian sodu, roztwór chlorku benzalkoniowego, karmeloza sodowa, jednowodny kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu); odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych, względem wartości referencyjnych (odchylenia od normy mogą zostać zaakceptowane, jeśli zostaną uznane za nieistotne klinicznie).

Należy podkreślić, iż powyższe braki w AKL Wnioskodawcy, nie wpływają na prawidłowe wnioskowanie z analizy.

II.1. A) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W Analizie ekonomicznej (AE) przedstawiono wyniki zdrowotne dla BSC w zakresie komplikacji związanych bezpośrednio z gromadzeniem kryształów cystyny (keratopatia filamentowa i taśmowata oraz neowaskularyzacja rogówki) na podstawie badania NIH (Tsilou 2002 i Tsilou 2006), w którym oceniono częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka wśród chorych z cystynozą nefropatyczną w różnych grupach wiekowych. W badaniu tym część pacjentów stosowała krople do oczu w stężeniu 0,55%, tj. tożsamym do wnioskowanej technologii, od początku terapii cystynozą, co oznacza, że możliwość wystąpienia komplikacji przyjęto na podstawie danych o aktywnym leczeniu cysteaminą jedynie w ramieniu komparatora. W związku z faktem, iż pacjenci w badaniu stosowali aktywne leczenie taką samą dawką cysteaminą jaka jest dostępna w leku Cystadrops uwzględnienie wyników otrzymanych przez pacjentów jako wyników stosowania BSC nie jest zasadne.

W badaniu 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.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

Rzeczywiście część pacjentów z badania NIH stosowało krople z cysteaminą w różnym stężeniu (od początkowych 0,11% wprowadzonych w roku 1986 do 0,55% począwszy od 1990 [7]), stąd potencjalnie częstość występowania komplikacji ocznych może być w sposób znaczący ograniczona. Uwaga Agencji jest w pełni uzasadniona w zakresie braku możliwości wyznaczenia realnej częstości komplikacji ocznych w przypadku pacjentów

niestosujących wykonywanych w szpitalu kropli z cysteaminą (tj. prawdopodobnie znacznie wyższej częstości występowania komplikacji ocznych).

Równocześnie należy pamiętać, iż leczenie za pomocą wykonywanych w warunkach szpitalnych kropli do oczu jest ogromnym wyzwaniem dla osób opracowujących lek: główną przeszkodą w zakresie prawidłowego leczenia jest **niestabilność cysteaminy w temperaturze pokojowej i po naświetlaniu leku**. Po otwarciu opakowania tlen powoduje zmianę postaci do formy (cysteaminy) **całkowicie nieskutecznej w terapii rogówki**, stąd bardzo ważne jest prawidłowe przechowywanie leku w lodówce i szczelne zamykanie opakowania. Równocześnie leczenie wymaga stosowania minimum 6 do nawet 12 kropli do oka/dzień. W USA zarejestrowane przez FDA krople Cystaran (0,44% roztwór oftalmiczny, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Gaithersburg, MD) powinny być podawane, co godzinę w ciągu dnia [9].

W Europie niestabilność formuły kropli robionych powoduje wysoką trudność w produkcji, w szczególnych w zakresie zabezpieczenia przed utlenieniem leku do formy całkowicie nieskutecznej [9]. Równocześnie pacjenci mogą mieć spore trudności z zachowaniem właściwego *compliance* m.in. ze względu na konieczność przechowywania kropli w lodówce (przykładowo: wyjście z domu na okres dłuższy niż 1 godzina, często uniemożliwia podanie leku, gdyż nie zawsze istnieje możliwość zabrania przenośnej lodówki i/lub zabezpieczenie przed światłem słonecznym opakowania leku).

W oparciu o powyższe informacje skuteczność terapeutyczna kropli wykonywanych w warunkach szpitalnych uzależniona jest od trzech głównych czynników:

- 1) **Prawidłowo przeprowadzony proces produkcji kropli (przykładowo w randomizowanym badaniu Tsilou 2003 [17] nowa formuły kropli o stężeniu 0,55% w porównaniu z dotychczas stosowaną formułą 0,55% okazała się całkowicie nieskuteczna);**
- 2) **Prawidłowo przechowywany i zabezpieczony preparat (nasłonecznienie opakowania, zbyt długie otwarcie butelki i/lub niewłaściwie przechowywanie może doprowadzić do zmiany postaci leku na formę całkowicie nieskuteczną)**
- 3) **Odpowiedni *compliance* w zakresie liczby podań kropli w ciągu dnia (przykładowo w badaniu Gahl 2000 [7] oceniani pacjenci z wyraźnym efektem terapeutycznym stosowali średnio 10 kropli/oko/dzień (zakres 8-12 kropli)).**

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest **bardzo mało prawdopodobne** pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania leku (tj. średnio 10 kropli/oko/dzień) oraz zapewnienie prawidłowego przechowywania leku, tj. bez jakiegokolwiek narażenia na światło i/lub tlen (z jednej strony lepszy *compliance* wbrew pozorom może oznaczać gorszy efekt terapeutyczny w porównaniu z grupą o niskim *compliance*, gdyż zwiększone jest ryzyko utlenienia kropli robionych, i tym samym doprowadzenie do całkowitego braku skuteczności prowadzonego leczenia).

Na podstawie przedstawionych powyżej argumentów uwzględnienie w modelu CUA wyników w zakresie komplikacji ocznych na podstawie badania NIH wydaje się **prawidłowe i w pełni uzasadnione**.

Równocześnie należy zauważyć, iż zaawansowany proces technologiczny produkcji nowoczesnych kropli Cystadrops® gwarantuje uzyskanie **prawidłowych parametrów leku**, i tym samym potwierdzoną w badaniach klinicznych wysoką skuteczność prowadzonej terapii przy znacznie rzadszym podawaniu leku (tj. 3-4 krople vs 10-12 kropli/oko/dzień). Ponadto należy zaznaczyć, iż w badaniach CHOC oraz OCT-1 pacjenci dotychczas stosowali standardową formuły kropli szpitalnych uzyskując tym samym pewien poziom odpowiedzi na leczenie, lecz dopiero po rozpoczęciu terapii Cystadrops® ich wyniki zarówno w zakresie stężenia ilości kryształków cystyny w rogówce, CCCS oraz światłowstrętu uległy znaczącej poprawie.

_____ w przypadku refundacji produktu Cystadrops® w pełni uzasadnione jest twierdzenie o prawidłowym leczeniu pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki

(tj. zalecanych maksymalnie 3-4 kropli/oko/dzień). Równocześnie jest bardzo mało prawdopodobne długotrwałe utrzymywanie znacznie wyższego poziomu dawkowania kropli (tj. 10-12 kropli/oko/dzień), co w konsekwencji oznacza ograniczenie efektywności stosowanej terapii kroplami szpitalnymi.

II.1. B) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono innych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii lekiem Cystadrops np. pochodzących z badania OCT-1, w którym u 75% pacjentów doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, natomiast u 12,5% rozwinęła się neowaskularyzacja rogówki.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

[Redacted text block]

Dodatkowo analogicznie, jak autorzy modelu CUA pominięto zdarzenia niepożądane niezwiązane bezpośrednio z prowadzonym leczeniem rogówki. Przykładowo trudno uznać wystąpienie zakażenia i zarażenia pasożytniczego, jako konsekwencji leczenia rogówki, stąd odstąpiono od rozpatrywania tych elementów w modelu (uznając tym samym, iż jest to bardziej związane z leczeniem objawowym cysteamina doustną).

II.1. C) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Należy również zauważyć, iż wyniki zdrowotne pacjentów zależne są od wieku, w którym rozpoczęto terapię. Biorąc pod uwagę, iż populacja polskich pacjentów obejmuje 3 dzieci oraz 9 osób dorosłych, zasadnym wydaje się przeprowadzenie analizy ekonomicznej z uwzględnieniem różnych stanów klinicznych.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

Uwzględnienie w modelu ekonomicznym wieku wyjściowego dla dziecka rozpoczynającego leczenie cysteamina doustną jest w pełni akceptowalne przez AOTMiT [1] (dla leku Cystagon we wskazaniu cystynoza nefropatyczna nie wskazano konieczności weryfikacji obliczeń dla osób dorosłych z cystynozą w Polsce) i gwarantuje uzyskanie rzeczywistego porównania w zakresie kosztów i efektów, stąd w ramach analizy ekonomicznej rozważono analogiczne modelowanie od momentu rozpoczęcia terapii cystynozy nefropatycznej cysteamina w formie doustnej i w postaci kropli do oczu.

II.1. D) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„W zakresie kosztów leku w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie, które wpływają na zmniejszenie ceny leku o ok. 30% po 8 latach refundacji. [redacted]

Odpowiedź Instytutu Arcana:

[redacted] Dyskontowanie kosztów na poziomie 5% jest zgodne z wymaganiami minimalnymi oraz wytycznymi AOTMiT i zostało poprawnie zaadoptowane w modelu zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora (wariancie bez dyskontowania – tj. 0% stopa dyskontowa – został uwzględniony w analizie wrażliwości).

Na podstawie powyższych informacji zastosowane podejście jest prawidłowe i ma umocowanie w istniejących obecnie ramach prawnych z zakresu refundacji produktów leczniczych w Polsce.

II.2. A) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:

- o nie uwzględniono możliwości mniejszego niż 100% compliance – biorąc pod uwagę konieczność częstego i dożywnego stosowania leku Cystadrops pomijanie dawek w praktyce jest wysoce prawdopodobne,”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

W oparciu o wyniki badania OCT-1 [8] poziom compliance wyniósł ponad 95%, [redacted]

[redacted] Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystadrops® [4] zalecaną dawkę (tj. jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych) można stopniowo zmniejszać do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli

zakraplanej do każdego oka na dobę w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło). Ponadto zgodnie z danymi z charakterystyki produktu leczniczego Cystadrops® [4] w badaniu OCT-1 średnia dawka wynosiła 3 krople/oko/dobę (zakres 1-3 kropli) w przypadku 7 z 8 pacjentów.

Na podstawie powyższych informacji wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Cystadrops® pacjenci będą w pełni przestrzegać zalecanego dawkowania (*compliance* 100%), które jest znacznie mniej uciążliwe od przyjmowania, co 6 godzin (tj. również w porze nocnej) cysteaminy doustnej (Cystagon®).

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT: rzeczywiście w chorobach przewlekłych (np. cukrzyca) wymagających długotrwałego stosowania leków może dochodzić do pomijania zalecanych dawek, niemniej w rozpatrywanym przypadku choroby ultra-rzadkiej pacjenci często oczekują przez wiele lat na dostęp do efektywnej terapii, stąd wydaje się mało prawdopodobne pomijanie dawek leku prowadzące tym samym do nawrotu objawów choroby i w konsekwencji wykluczenia z programu lekowego (i/lub RDTL) z uwagi na brak efektu [19,18].

II.2. B) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:

- *nie przyjęto krótszej niż 57,5 roku mediany przeżycia pacjentów z cystynozą – z wyjaśnień zamieszczonych w analizie wynika, iż przeżycie pacjentów zależy od wieku, w którym rozpoczęto u nich terapię cysteaminą doustną. Biorąc pod uwagę fakt, iż w Polsce jedynie 3 pacjentów to pacjenci pediatryczni, a ponadto nie jest znany okres rozpoczęcia terapii u poszczególnych pacjentów, należy zauważyć, iż czas ich przeżycia może być krótszy. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy w grupie chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później (≥ 5. r.ż.) mediana przeżycia wyniosła około 40 lat, przy czym około 80% pacjentów dożyło wieku 30 lat, co oznaczałoby, iż powyżej 30. r.ż. śmiertelność pacjentów gwałtownie wzrasta,”*

Odpowiedź Instytutu Arcana:

W oparciu o dane z badania Brodin-Sartorius 2012 [3] w grupie osób, u których terapię cysteaminą w postaci doustnej rozpoczęto przed 5 rokiem życia przeżycie w okresie obserwacji (średnio 21,9 lat) wyniosło 95% (pierwszy zgon zanotowano u pacjenta w wieku 21,4 lat; mediana przeżycia nie została uzyskana). Ponadto w grupie chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później (≥ 5lat) ponad 95% dożyło 20 lat (mediana przeżycia wyniosła około 40 lat, przy czym około 80% pacjentów dożyło wieku 30 lat).

Na podstawie powyższych danych [REDACTED]

[REDACTED] przyjęto konserwatywnie, że mediana przeżycia wśród chorych z cystynozą wyniesie 57,5 lat (dla porównania mediana przeżycia w populacji ogólnej w Polsce wynosiła w 2015 roku około 80 lat). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono medianę przeżycia na poziomie odpowiednio 80 lat (wariant optymistyczny uwzględniający poprawę w zakresie leczenia przyczynowego cystynozy i osiągnięcie mediany przeżycia zbliżonej do populacji ogólnej) oraz zgodnie z sugestią AOTMiT 40 lat (wariant pesymistyczny zakładający brak jakiegokolwiek poprawy w zakresie leczenia objawowego i przyczynowego cystynozy).

II.2. C) Uwaga AOTMiT dotycząca analizy ekonomicznej

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:

- o nie testowano innych wyników dotyczących skuteczności, w tym: braku różnic w odsetku pacjentów, u których dochodzi od utraty wzroku, zmniejszenia poziomu IVMC – przykładowo w badaniu OCH-1 poziom IVMC ulegał stopniowej redukcji do poziomu 7,94 po 60 miesiącach,
- o nie testowano innego niż przyjęty arbitralnie średnioroczny koszt średniej utraty wzroku,
- o nie testowano braku konieczności wymiany białej łaski dla niewidomych co 6 miesięcy.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] W przypadku pacjentów prawidłowo stosujących leczenie produktem Cystadrops® nie następuje progresja w zakresie ilości kryształków cystyny odkładających się w rogówce, stąd problem utraty wzroku w tej grupie chorych nie powinien wystąpić.

W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji danych wejściowym, w szczególności odsetka chorych, u których może dojść do utraty wzroku oraz kosztów związanych z utratą wzroku (w tym wymiany łaski).

Równocześnie w ramach analizy wrażliwości zgodnie z sugestią Agencji rozważono dodatkowy wariant bez kosztów związanych z wymianą łaski oraz bez kosztów związanych z utratą wzroku (tj. założono arbitralnie koszt związany z utratą wzroku 0,00 PLN/cykl).

III.1. Uwaga AOTMiT dotycząca analizy wpływu na budżet

„Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie wskazał informacji ilu pacjentów w Polsce stosuje lek Cystadrops na własny koszt.”

Odpowiedź Instytutu Arcana:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

IV.1. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

V.1. Uwaga ogólna AOTMiT:

„Należy wskazać, iż informacje zawarte w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Niemniej w związku z faktem, iż od 1 lipca 2018 r. lek Cystagon nie jest refundowany w ramach programu lekowego, przedłożone analizy nie odzwierciedlają obecnej sytuacji rynkowej i zawierają nieaktualne dane dotyczące finansowania świadczeń stosowanych w ramach nieistniejącego już programu lekowego

[Redacted text block]

Odpowiedź Instytutu Arcana

[Redacted text block]

V.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

V.3. Uwaga ogólna AOTMiT:

„Dodatkowo w związku z faktem, iż w dniach 3-6 września 2018 r. odbyło się spotkanie Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej informacji dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z notatki z ww. spotkania.”

[REDACTED]

Na prośbę Agencji AOTMiT poniżej przedstawiono informację pochodzącą ze spotkania *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* [10].

Na stronie EMA zidentyfikowano informację dotyczącą spotkania *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, które odbyło się w dniach 3-6 września 2018 r. Podczas spotkania przedmiotem oceny był m.in. produkt leczniczy Cystadrops[®]. Przedstawione przez EMA informacje odnoszą się jedynie do prowadzonej wewnętrznie korespondencji pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a MEA 001.1. Przedstawiona notatka nie zawiera żadnych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Cystadrops[®]. Z treści notatki wynika, iż prowadzona jest korespondencja dotycząca długoterminowego badania typu *open-label*, będącego badaniem dotyczącym bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku Cystadrops[®] do obrotu, stosowanego u dzieci i dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną, zawartego w planie zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) odnośnie przesłania dodatkowych informacji wskazanych w czerwcu 2018 r.

V.4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

VI. PIŚMIENNICTWO

1. Analiza weryfikacyjna AOTMIT (Nr: AOTM-DS-4351-10/2013); http://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zleczenia_mz/2013/349/AWA/349_DS_4351_10_Cystagon_nefropatyczna%20cystynozu_dzieci_ea.pdf
[redacted]
3. Brodin-Sartorius A. et al., Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults *Kidney International* (2012) 81, 179–189; doi:10.1038/ki.2011.277; published online 7 September 2011
4. Charakterystyka produktu leczniczego Cystadrops® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cystadrops-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07-12-2018]
[redacted]
7. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: Natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 2000; 71(1-2): 100 - 120.
8. Labbé A, Baudouin C, Deschenes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, Niaudet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(3): 314 – 320.
9. Liang H., Antoine Labbé, Jeannie Le Mouhaër, Céline Pflison, Christophe Baudouin, A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Apr 1;58(4):2275-2283. doi: 10.1167/iov.16-21080.
10. Notka ze spotkania Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); 3-6 September 2018, https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-september-2018_en.pdf
[redacted]
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018
[redacted]
16. Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe; Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. ISBN 978-92-79-68050-2; doi: 10.2873/886648
17. Tsiou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, Thoene J, Monte M, Schneider JA, Granet DB, Kaiser-Kupfer MI. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *The British journal of ophthalmology.* 2003; 87: 28 – 31
18. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw, *Dziennik Ustaw* 2017, pozycja 1200
[redacted]