



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017057424

Datum 4 januari 2018
Betreft GVS beoordeling cysteamine (Cystadrops®) bij cystinose

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie

2017057424

Geachte heer Bruins,

In de brief van 14 augustus 2017 (CIBG-17-04956) heeft uw ambtsvoorganger Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of Cystadrops® (viskeuze cysteamine oogdruppels) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse die als bijlage zijn toegevoegd.

Cystadrops® is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystinekristallen in het hoornvlies. Cystadrops® is beschikbaar als viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel. Elke ml bevat mercaptaminehydrochloride overeenkomend met 3,8 mg mercaptamine (cysteamine). De aanbevolen dosering van Cystadrops® is 4 keer per dag (gedurende de tijd dat de patiënt wakker is) één druppel in elk oog.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Er is geen ander geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies'. Cysteamine, de werkzame stof van Cystadrops®, is wel al in het GVS opgenomen voor de indicatie 'bewezen nefropathische cystinose'. Dit betreft cysteamine met directe afgifte (Cystagon®), welke is geplaatst op bijlage 1B. Op basis van de geldende criteria is Cystadrops® niet onderling vervangbaar met Cystagon®, vanwege een verschil in toedieningsweg.

Op grond van bovenstaande kan Cystadrops® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Cystadrops® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Op grond van verschillende argumenten is besloten om in het farmacotherapeutisch rapport Cystadrops® niet te vergelijken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', de waterige cysteamine 0,5% (als HCL)

oogdruppels die op dit moment door een groot deel van de patiënten gebruikt worden. De effectiviteit van deze meest gebruikte apotheekbereide oogdruppel (formulering van het Radboud UMC) is namelijk niet onderzocht in klinische studies. Verder wordt de benodigde toedieningsfrequentie in de praktijk niet gehaald en is er sprake van kwaliteit/stabiliteitsissues met de apotheekbereide waterige cysteamine HCL oogdruppels. Deze issues met de Nederlandse apotheekbereiding zijn tijdens de consultatie bevestigd door de verschillende belanghebbende partijen, waaronder de apothekers die betrokken zijn bij deze Nijmeegse apotheekbereiding.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
4 januari 2018

Onze referentie
2017057424

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® (cysteamine 0,55% oogdruppel) is vergeleken met een waterige cysteamine 0,1% oogdruppel, welke als placebo kan worden beschouwd. De eindconclusie luidt dat Cystadrops®, in een toedieningsfrequentie van 4x daags 1 druppel, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

Budget impact analyse

Rekening houdend met verschillende aannames inclusief therapietrouw en marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €2,2 miljoen in 2020. De kosten van Cystadrops® per patiënt per jaar bedragen €53.300, terwijl de kosten van de Nederlandse apotheekbereiding ongeveer €1.840 per patiënt per jaar bedragen. Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies over opname in het GVS

De viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om Cystadrops® op te nemen op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €2,2 miljoen in 2020. Daarbij wijzen wij erop dat de kosten van Cystadrops® per patiënt per jaar €53.300 bedragen, terwijl de kosten van de Nederlandse apotheekbereiding ongeveer €1.840 per patiënt per jaar bedragen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/01
Cysteamine in een viskeuze oogdruppel
(0,55% als HCL-zout, Cystadrops®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 december 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017007246
Volgnummer	2017043776
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Cysteamine (Cystadrops®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 14 augustus 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®).

1.1 Cysteamine (Cystadrops®)

Samenstelling

Elke ml bevat mercaptaminehydrochloride overeenkomend met 3,8 mg mercaptamine (cysteamine).

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oogdruppeloplossing bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Geregistreerde indicatie

Cystadrops® is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies.

Dosering

De aanbevolen dosering is 4 keer per dag (gedurende de tijd dat de patiënt wakker is) één druppel in elk oog. Het aanbevolen interval tussen elke indruppeling is 4 uur. De dosis kan geleidelijk worden opgebouwd (tot een minimale totale dagelijkse dosis van 1 druppel in elk oog) afhankelijk van de resultaten van oogheelkundig onderzoek (zoals afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies, lichtschuwheid).

De dosis mag nooit hoger zijn dan 4 druppels per oog per dag.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 18 december 2017

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er is geen ander geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies'. Cysteamine, de werkzame stof van Cystadrops®, is wel al in het GVS opgenomen voor de indicatie 'bewezen nefropathische cystinose'. Dit betreft cysteamine met directe afgifte (Cystagon®), welke is geplaatst op bijlage 1B.

Cysteamine (Cystagon®) wordt oraal toegediend waarbij een systemisch effect beoogd wordt. Oraal toegediend cysteamine bereikt het hoornvlies niet, omdat het hoornvlies niet gevasculariseerd is. Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) wordt lokaal toegediend en heeft alleen een lokaal effect. Vanwege een verschil in toedieningsweg zijn Cystagon® en Cystadrops® niet onderling vervangbaar.

Om deze redenen zijn er geen middelen, waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst in het GVS.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
n.v.t.
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
n.v.t.
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
n.v.t.
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
n.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) is op basis van een verschil in toedieningsweg niet onderling vervangbaar met cysteamine (Cystagon®), die opgenomen is op lijst 1B.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Zie het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie: Op grond van verschillende argumenten is besloten om Cystadrops® niet te vergelijken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', namelijk: de effectiviteit van de meest gebruikte apotheekbereide waterige cysteamine oogdruppel (formulering van het Radboud UMC) is niet onderzocht; de benodigde toedieningsfrequentie wordt in de praktijk niet gehaald; en er is sprake van kwaliteit/stabiliteitsissues met de apotheekbereide waterige cysteamine HCL oogdruppels.

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® is vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

Toediening van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog resulteert, ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel in een groot en klinisch relevant effect op de vermindering van de kristaldichtheid en op fotofobie.

Niet-ernstige kortdurende ongunstige effecten treden frequent op (oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien of oogirritatie). Ernstige ongunstige effecten of leidend tot staken van de behandeling komen niet of nauwelijks voor.

Derhalve heeft een viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) in een toedieningsfrequentie van 4x daags 1 druppel in elk oog een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Er is een vrijstelling verleend voor een farmaco-economische beoordeling.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie:

Rekening houdend met de gemaakte aannames inclusief therapietrouw en marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €2,2 miljoen in 2020

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) heeft bij de behandeling van

afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij cystinose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel. Opname van cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) op bijlage 1B gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €2,2 miljoen in 2020.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Op grond van verschillende argumenten is besloten om Cystadrops® niet te vergelijken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', namelijk: de effectiviteit van de meest gebruikte apotheekbereide waterige cysteamine oogdruppel (formulering van het Radboud UMC) is niet onderzocht; de benodigde toedieningsfrequentie wordt in de praktijk niet gehaald; en er is sprake van kwaliteit/stabiliteitsissues met de apotheekbereide waterige cysteamine HCL oogdruppels.

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® is vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) heeft bij de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij cystinose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel. Opname van cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadrops®) op bijlage 1B gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €2,2 miljoen in 2020.

5 Literatuur

- 1 EMA. SPC Cysteamine in een viskeuze oogdruppel (0,55% als HCL-zout, Cystadropsi®). 2017. URL;
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003769/WC500221981.pdf



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport viskeuze
cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) bij de
behandeling van afzettingen van cystine
kristallen in het hoornvlies bij cystinose

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 18 december 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017007246
Volgnummer	2017034412
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 4

1	Inleiding 5
1.1	Achtergrond 5
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11
2.1	Zoekstrategie 11
2.2	Databases & websites 11
2.3	Selectiecriteria 11
3	Resultaten 13
3.1	Resultaten literatuursearch 13
3.2	Gunstige effecten 13
3.3	Ongunstige effecten 15
3.4	Ervaring 20
3.5	Toepasbaarheid 20
3.6	Gebruiksgemak 20
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 21
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 21
4.1	Oud advies 21
4.2	Nieuw advies 21
5	Literatuur 23
	Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 25
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 26
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 27
	Bijlage 4: Baselinekarakteristieken 28

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) bij de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij cystinose.

Op grond van verschillende argumenten is besloten om Cystadrops® niet te vergelijken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', namelijk: de effectiviteit van de meest gebruikte apotheekbereide waterige cysteamine oogdruppel (formulering van het Radboud UMC) is niet onderzocht; de benodigde toedieningsfrequentie wordt in de praktijk niet gehaald; en er is sprake van kwaliteit/stabiliteitsissues met de apotheekbereide waterige cysteamine HCL oogdruppels.

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® is vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel, en beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij cystinose, de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (4x daags 1 druppel in elk oog, Cystadrops®) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 december 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Cystinose is een zeldzame autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een genetische mutatie in het cystinosin, lysosomal, cystine, transporter (CTNS) gen wat resulteert in een dysfunctionele cystinosine transporter. De cystinosine transporter transporteert cystine uit de lysosomen naar het cytoplasma alwaar cystine kan worden gereduceerd tot cysteine. In het geval van cystinose is dit transport van cystine defect waardoor cystine zich ophoopt in de lysosomen. Hierdoor ontstaan cystine kristallen en vindt celdood plaats wat leidt tot progressieve orgaanschade. De nieren worden primair aangetast, maar ophoping van cystine vindt tevens plaats in cellen in de hersenen, cornea, conjunctiva, beenmerg, lymfeknopen, leukocyten, en in andere organen. Er zijn meer dan 90 verschillende mutaties in het CTNS gen omschreven. Nefropathische cystinose is de meest ernstige vorm van cystinose. Mutaties die leiden tot een minder ernstig defect van de cystinosine transporter veroorzaken juveniele cystinose en oculaire, ofwel volwassen, cystinose. Juveniele cystinose kenmerkt zich door mildere symptomen en een langzamere progressie. Oculaire (volwassen) cystinose kenmerkt zich door het optreden van voornamelijk oculaire symptomen. Nefropathische cystinose is echter verantwoordelijk voor 95% van alle vormen van cystinose.¹

1.1.2 *Symptomen*

Het natuurlijke beloop van nefropathische cystinose is progressief en kenmerkt zich door schade of falen van de nieren en van andere organen en vroegtijdige sterfte. De eerste symptomen ontstaan op een leeftijd van 6 – 12 maanden en zijn gerelateerd aan het renale Fanconi syndroom (de nier tubuli scheiden hierbij overmatige hoeveelheden glucose, bicarbonaat, fosfaten, en urinezuur uit in de urine). Dit betreffen o.a. groeiachterstand, rachitis (vergroeiingen van het bot), overmatige dorst en plassen, elektrolyten en mineralen tekort, gastro-intestinale problemen (braken en obstipatie) en periodes van uitdroging. Bij een natuurlijk beloop treedt eindstadium nierfalen op bij een leeftijd van ongeveer 10 jaar.¹⁻³

Een definitieve diagnose wordt gesteld door het detecteren van een verhoogde concentratie van cystine in leukocyten. Over het algemeen hebben patiënten met nefropathische cystinose een leukocytaire cystine concentratie > 2 nmol hemicystine/mg eiwit. Dit betreft < 0,2 nmol hemicystine/mg eiwit bij een populatie zonder nefropathische cystinose.¹ Daarnaast zijn cystine kristallen in het hoornvlies altijd aanwezig vanaf een leeftijd van ongeveer 18 maanden en deze vormen vaak een bevestiging van de diagnose.

Sinds de introductie van nier vervangende therapie en behandeling met oraal cysteamine komen de extra-renale complicaties door accumulatie van cystine in andere organen meer tot uiting. De continue cystine accumulatie in de andere organen resulteert o.a. in hypothyreoidie, schade aan het netvlies en hoornvlies, diabetes mellitus, neuromusculaire aandoeningen (verminderde pulmonaire functie, myopathie, slikproblemen, andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel), vasculaire calcificaties, pancytopenie, en hypogonadisme bij mannen.²

Oculaire symptomen

Cystine kristallen vormen zich op de anterieure periferie van het hoornvlies en breiden zich in de loop van de jaren uit naar het centrale hoornvlies waardoor het gehele hoornvlies aangedaan wordt. In de loop van de tijd treedt kristalvorming

steeds dieper op in het hoornvlies waarbij het hoornvlies endotheel uiteindelijk wordt bereikt. Accumulatie van kristallen in het hoornvlies veroorzaakt abnormale licht diffractie en daarmee een ongewone gevoeligheid voor licht (fotofobie), en ontstaat meestal binnen een periode van de eerste 10 levensjaren.⁴ De ernst van fotofobie varieert tussen patiënten, maar bijna alle patiënten ervaren ongemak bij helder licht en vaak moet ook binnenshuis een zonnebril worden gedragen.^{4,5} Fotofobie gaat soms gepaard met blepharospasme (onvrijwillige sluiting van de oogleden), die het zicht en het dagelijks leven verstoort.⁵

De kristalvorming maakt patiënten gevoelig voor cornea erosies, keratopathie en andere vormen van chronische schade aan het hoornvlies die het gezichtsvermogen doen verminderen (o.a. verlies van gevoeligheid voor contrast, refractieafwijkingen door verandering van vorm van het hoornvlies, vascularisatie van het hoornvlies).^{5,6} Veelal wordt pijn ervaren, mogelijk door infiltratie van het Bowman's membraan, resulterend in een ontsteking van het epitheel en het basement membraan. In ernstige gevallen is, ten gevolge van blindheid door beschadiging/bedekking met cystine kristallen van het hoornvlies, een hoornvliestransplantatie nodig. Het ziekteproces van afzetting van cystine kristallen is echter continu, en de cyclus van chronische beschadiging vindt wederom plaats in het getransplanteerde weefsel.⁷

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De wereldwijde incidentie van cystinose is ongeveer 0,5 tot 1 per 100.000 levendgeborenen. Hiervan bedraagt ongeveer 95% nefropathische cystinose.^{1-3,8}

Op basis van het aantal levendgeborenen van gemiddeld ongeveer 200.000 per jaar is de incidentie van Nederland circa 1 tot 2 nieuwe patiënten per jaar.⁹

Het Nederlandse expertisecentrum (Radboud UMC) geeft aan dat er momenteel in Nederland 48 patiënten zijn met bewezen nefropathische cystinose, waarvan 24 kinderen en 24 volwassenen. Daarbij wordt de aanname gemaakt dat de kinderen gelijkmatig zijn verdeeld tussen de leeftijdscategorieën 0-9 jaar en 10-17 jaar.

1.1.4 *Ernst*

Cystinose is een chronische ernstige lysosomale stapelingsziekte, gekenmerkt door progressieve beschadiging van gevoelige weefsels. De meest ernstige vorm, nefropathische cystinose, gaat indien onbehandeld, gepaard met eindstadium nierfalen op een leeftijd van 10 jaar. Met de komst van orale cysteamine therapie en nier vervangende therapie, is de levensverwachting de afgelopen decennia echter drastisch toegenomen. Door de langere levensverwachting komen (ernstige) extra-renale complicaties echter steeds vaker tot uiting.¹

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*^{1,10,11}

Volgens een internationaal consensus document richt behandeling van (nefropathische) cystinose zich op het uitstellen van renale en extra-renale complicaties en het verlengen van de levensverwachting van de patiënt.¹ Behandeling met oraal cysteamine staat hierbij centraal.

Oraal cysteamine heeft echter geen effect op de cystine afzettingen in het hoornvlies omdat het hoornvlies niet gevasculariseerd is, waardoor cysteamine de cystine kristallen in het hoornvlies niet bereikt.

Het internationale consensus document, alsook een Nederlandse brochure (2016) met informatie voor de huisarts over cystinose (opgesteld in samenwerking tussen het NHG, Cystinose Groep Nederland, en de vereniging samenwerkende ouder- en patiëntenorganisaties [VSOP]), onderschrijven topicale behandeling met cysteamine

oogdruppels.¹¹

Nederlandse apotheekbereidingen:

Vanwege het voorheen ontbreken van een geregistreerd handelspreparaat, worden cysteamine oogdruppels bereid door ziekenhuisapotheken.

Op basis van reacties van het Expertise Centrum Cystinose en van de Cystinose Groep Nederland wordt aangenomen dat zo'n 70-75% van de patiënten in Nederland wordt behandeld met de oogdruppels afkomstig van het Radboud UMC. Het is onbekend welke oogdruppels de overige 25-30% van de patiënten in Nederland gebruiken.

Na communicatie met een ziekenhuisapotheker van het Radboud UMC blijkt de exacte samenstelling te zijn:

-per 100 ml; cysteamine 0,5% (als HCL), natriumchloride, benzalkoniumchloride oplossing 100 mg/ml, ad 100 ml.

Na opening 1 week houdbaar op kamertemperatuur.

Tevens verstrekt apotheek A15 een doorgeleverde bereiding van cysteamine HCL oogdruppels (0,5% cysteamine als HCL) met als hulpstoffen natriumchloride, benzalkoniumchloride, dinatriumedetaat, water voor injecties (bron: KNMP kennisbank, <https://www.efarma.nl/pages/iteminfo.asp?ItemID=16340477>). De oogdruppels zijn na openen 1 week houdbaar.

Toedieningsfrequenties:

In de NHG brochure wordt als toedieningsfrequentie 6x daags 1 druppel vermeld, en in het internationaal consensus document 6-10x daags 1 druppel.

In zowel de NHG brochure als in het internationale consensus document wordt vermeld dat de aanbevolen toedieningsfrequentie in de praktijk niet gehaald wordt. Aangegeven wordt dat de meeste patiënten de oogdruppels 4-5x daags gebruiken. In twee expertverklaringen (dr. Cornelissen expertisecentrum Radboud UMC, en prof.dr. Levchenko) wordt aangegeven; 2-4 x daags 1 druppel of ≤ 4 x daags 1 druppel.

Op grond van verschillende argumenten is geoordeeld dat Cystadrops® niet wordt vergeleken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', namelijk:

1. De meest gebruikte apotheekbereiding (Radboud UMC) is niet onderzocht op werkzaamheid,
 - a. De samenstelling van de apotheekbereide oogdruppel door het Radboud UMC is niet identiek aan de oogdruppels die zijn onderzocht in de literatuur.

In het geval van een oogdruppel kan een (kleine) afwijking in de formulering (iso-osmotische waarde, pH, toevoeging van benzalkoniumchloride, toevoeging van een buffer ja/nee) of in het bewaaradvies, leiden tot verminderde/geen effectiviteit. In het geval van waterige cysteamine oogdruppels wordt de grote invloed van de samenstelling/bewaarcondities op de effectiviteit onderbouwd met gegevens uit de literatuur (Pescina 2016. Tsilou 2014).
 - b. De aangeraden/toegepaste toedieningsfrequentie (5-6x/dag) komt niet overeen met de gegevens uit de literatuur (1 druppel elk wakend uur). Er zijn aanwijzingen dat een waterige cysteamine HCL 0,5% oogdruppel niet werkzaam is bij een toedieningsfrequentie van ≤ 8x/dag (Iwata 1998).

2. Experts, waaronder ziekenhuisapothekers van het Radboud UMC, geven aan dat er sprake is van kwaliteit/stabiliteitsproblemen bij de (bereiding) van de waterige cysteamine oogdruppels.

Aangetoond is dat door oxidatie van cysteamine een inactieve stof (cystamine) ontstaat (Tsilou 2014, Pescina 2016).

Daarnaast is aangetoond dat het gehalte cysteamine in waterige oogdruppels binnen 1 week na ontdooien/bereiding sterk afneemt:

- a. Een waterige cysteamine oogdruppel die lijkt op Cystaran®: 0,44% cysteamine (als HCL), NaCl, benzalkoniumchloride, pH instelling van 4.2 (zoutzuur/NaOH);
het gehalte cysteamine is binnen 1 week na bereiding gereduceerd naar circa 80% (bewaring in koelkast) tot 75% (bewaring bij 25 °C) van het aanvangsgehalte (Pescina 2016).
- b. Formulering Universitaire ziekenhuisapotheek Leuven: zelfde gehalte cysteamine HCL, NaCl en benzalkoniumchloride als Radboud UMC oogdruppel, maar met natrium/kalium fosfaat buffer:
het gehalte cysteamine is binnen 1 week na bereiding gereduceerd naar 62% van het aanvangsgehalte bij bewaring in de koelkast (Reda et al 2017).
- c. Oxidatie van cysteamine is pH en temperatuur afhankelijk (neemt toe bij stijgende pH en temperatuur, Pescina 2016). Echter, zelfs bij een zeer lage pH instelling en bij bewaring op 4°C (Cystaran® formulering) vindt een sterke afname van het gehalte cysteamine plaats in een waterige oogdruppel binnen 1 week na bereiden/ontdooien.
De apotheekbereide oogdruppel van het Radboud UMC kent geen pH instelling en het bewaaradvies is bij kamertemperatuur. De gepubliceerde reductie van 20-25% van het gehalte cysteamine van de Cystaran® formulering is daarmee aannemelijk een onderschatting voor de Radboud UMC oogdruppel.
De stabiliteit van de andere oogdruppels is onbekend door een onbekende formulering/bewaaradviezen.

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® is vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

1.1.6 Cysteamine (Cystadrops®) [viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel]

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie ¹²

Cystadrops® is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies.

1.1.6.2 Dosering ¹²

De aanbevolen dosering van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) is 4 keer per dag (gedurende de tijd dat de patiënt wakker is) één druppel in elk oog.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme ¹²

Cysteamine vermindert de ophoping van cystine kristallen in het hoornvlies en werkt cystine afbrekend door cystine en gemengde disulfiden van cysteine-cysteamine om te zetten.

- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**
De Europese Commissie heeft aan Cystadrops® in januari 2017 de status van weesgeneesmiddel toegekend voor de behandeling afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies.
In de EU bestaan er geen andere geregistreerde producten waarbij cysteamine is verwerkt in een oogdruppel. In 2016 is een handelsvergunning voor een andere cysteamine oogdruppel afgewezen door de EMA (een waterige cysteamine 0,1% oogdruppel; Dropcys®; aanvraag op basis van literatuurdata van 0,1% formuleringen). De EMA concludeerde dat een 0,1% formulering mogelijk ondergeschikt is aan een 0,5% formulering en eiste klinische studies voor registratie.
In de USA is in 2012 een handelsvergunning voor een cysteamine oogdruppel toegekend (een waterige cysteamine 0,44% oogdruppel in 0,01% benzalkoniumchlorideoplossing, Cystaran®, toedieningsfrequentie 1 druppel elk wakend uur). Deze oogdruppel is niet door de EMA beoordeeld.
- De aanvrager claimt dat de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel een therapeutische meerwaarde heeft boven de door de apotheek bereide waterige 0,5% cysteamine (als HCL) oogdruppels vanwege het minder frequente doseringsregime en daarmee een toegenomen therapietrouw en daardoor een hogere effectiviteit, en tevens vanwege een gegarandeerde productstabiliteit.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*
Wat is de therapeutische waarde van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) bij de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij cystinose vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
Patiënten met bewezen cystinose.
- 1.2.3 *Interventie*
Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel, 4 x daags 1 druppel in elk oog. 0,55% cysteamine HCL correspondeert met 0,38% cysteamine. De hulpstoffen zijn: benzalkoniumchlorideoplossing (conserveermiddel), carmellose natrium (viscositeitsverhoger), citric acid monohydrate, dinatriumedetaat (antioxidant), hydrochloorzuur (pH), natriumhydroxide (pH), water voor injecties.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
De vergelijkende behandeling is een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel. Zie verder paragraaf 1.1.5.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten* ¹³
Er zijn geen richtlijnen gepubliceerd waarin uitkomstmaten worden beschreven voor het bepalen van de effectiviteit van oogdruppels bij patiënten met cystinose.

De EMA heeft bij de beoordeling voor markttoelating de volgende uitkomstmaten/aspecten voor gunstige effecten betrokken: kristaldichtheid gemeten middels in vivo confocale microscopie (IVCM) of Corneal Cystine Crystal Score (CCCS), fotofobie, en gezichtsscherpte (visual acuity). Ernstige ongunstige effecten, en staken met de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten zijn tevens cruciale uitkomstmaten.

IVCM is een innovatieve techniek om de dichtheid van cystine kristallen in de verschillende lagen van het hoornvlies te bepalen. De kristaldichtheid wordt in elk van de 7 lagen van het hoornvlies gescoord op een schaal van 0 tot 4 (0= geen kristallen, 4 = 75% - 100% afzetting op de afbeeldingen). De geaggregeerde score loopt van 0 tot 28. Een afname in de IVCM score wordt waargenomen wanneer er sprake is van een reductie in de kristaldichtheid.

Er bestaat een significante correlatie tussen de mate van cystine kristalafzetting gemeten middels de IVCM score en de door de patiënt zelf gerapporteerde mate van fotofobie ($p=0,0001$) alsook tussen de IVCM-score en de door de onderzoeker bepaalde mate van fotofobie ($p=0,003$), wat een belangrijke klinische uitkomstmaat is.¹⁴ Derhalve is deze objectieve IVCM meetmethode door de EMA aangewezen als primaire uitkomstmaat (daar meting van fotofobie subjectief is).

De CCCS is een van oudsher gebruikte methode om de kristaldichtheid te meten, maar is minder precies dan de IVCM score, en meet tevens niet in de diepere lagen van het hoornvlies. De kristaldichtheid middels CCCS wordt bepaald middels spleetlamponderzoek waarbij de kristaldichtheid wordt gescoord van 0,0 (volledige helderheid van het centrale deel van het hoornvlies) tot 3,0 (maximale kristaldichtheid) in stappen van 0,25. Een afname in de CCCS wordt waargenomen wanneer er sprake is van een reductie in de kristaldichtheid. Er bestaat een significante correlatie tussen de mate van cystine kristalafzetting gemeten middels de CCCS score en de door de patiënt zelf gerapporteerde mate van fotofobie ($p=0,004$) maar niet tussen de CCCS-score en de door de onderzoeker bepaalde mate van fotofobie ($p=0,36$).¹⁴

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

De EMA geeft aan dat er minstens 6 maanden behandeld moet worden voor het meten van de effectiviteit.¹³

1.2.7 *Vereiste methodologische studiegenmerken*

Als onderbouwing voor de therapeutische waarde van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel gaat de voorkeur uit naar direct vergelijkend gerandomiseerd fase 3 onderzoek.

In verband met de zeldzaamheid van de aandoening kunnen indirecte vergelijkingen of niet vergelijkende studies als ondersteuning van het bewijs dienen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "cystinosis AND (cysteamine OR mercaptamine OR cystadrops OR eyedrops)". Omdat het een zeldzame aandoening betreft hebben we ervoor gekozen de search niet te beperken op onderzoekstype, om zo geen relevante publicaties bij voorbaat uit te sluiten.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van tot augustus 2017.

De websites van nationale en internationale beroepsgroepen zijn gescreend betreffende richtlijnen voor bewezen cystinose.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel. Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de gunstige effecten worden meegenomen en worden betrokken bij de beschrijvingen van de ongunstige effecten indien sprake is van een langere follow-up dan de vergelijkende studies.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- (Conference) abstracts
- Onbekende samenstelling oogdruppel (hulpstoffen)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 3 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 1**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Kenmerken geïnccludeerde studie

De superioriteit van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel is onderzocht ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel (opgelost in een 0,9% NaCl oplossing met benzalkoniumchloride) in een direct vergelijkende, open-label, parallel-groep studie.¹⁵ Patiënten met bewezen cystinose werden 1:1 gerandomiseerd naar één van de armen (n=15 Cystadrops®, n=16 waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel) en hen werd opgedragen om de druppels 4x/dag toe te dienen (1 druppel in elk oog), gedurende 90 dagen. De primaire uitkomstmaat was de verandering in kristaldichtheid (middels IVCM). Secundaire uitkomstmaten waren verandering in kristaldichtheid middels CCCS, en fotofobie.

Voor een gedetailleerde uiteenzetting van de kenmerken van de geïnccludeerde studie zie **bijlage 1**. Zie **bijlage 4** voor een uiteenzetting van de baseline-karakteristieken van de studiepopulatie.

3.2.2 Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de Grade-methode. Eerst is de interne kwaliteit van de studie beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van de *risk of bias* checklist voor RCTs. De kwaliteit van het bewijs staat per uitkomstmaat en per kwaliteitscriterium, voorzien van argumenten, weergegeven in **Tabel 1**. In de volgende paragraaf zijn de resultaten van de cruciale uitkomstmaten uitgeschreven.

3.2.3 Evidentie gunstige effecten

Cruciale uitkomstmaten

Kristaldichtheid middels IVCM

Toediening van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog, Cystadrops®) resulteert, over een periode van 90 dagen, in een statistisch significant verschil in kristaldichtheid gemeten middels IVCM, ten opzichte van de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog). De afname in IVCM score bedroeg in de Cystadrops® arm 4,6 punten (relatieve afname t.o.v. baseline: 40.4%), en bleef nagenoeg gelijk in de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel arm (-0,5 punten, relatief t.o.v. baseline: -0.7%). Dit resulteert in een 'standardized mean difference' (SMD) van -1.35 (95% BI: -3.05; -0.65) ten gunste van Cystadrops®.¹⁵

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van Cystadrops® op de kristaldichtheid middels IVCM is weergegeven in **Tabel 1**.

Kristaldichtheid middels CCCS

Toediening van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog, Cystadrops®) resulteert, over een periode van 90 dagen, in een statistisch significant verschil in kristaldichtheid (gemeten middels CCCS), ten opzichte van de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel (4x/daags 1 druppel). De afname in CCCS score bedroeg in de Cystadrops® arm 0.59 punten (relatief verschil t.o.v. baseline: -26%), en bleef nagenoeg gelijk in de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel arm (+0.11 punten, relatief verschil t.o.v. baseline: +6%). Dit resulteert in een 'standardized mean difference' (SMD) van -1.74 (95% BI: -2.33; -1.16) ten gunste van Cystadrops®.

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van Cystadrops® op de kristaldichtheid middels CCCS is weergegeven in **Tabel 1**.

Fotofobie

Toediening van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog, Cystadrops®) resulteert, over een periode van 90 dagen, in een statistisch significant verschil in fotofobie (zoals beoordeeld door de behandelaar), ten opzichte van de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel (4x/daags 1 druppel). De afname in de score voor fotofobie bedroeg in de Cystadrops® arm 0.63 punten (relatief verschil t.o.v. baseline: -34%), en bleef nagenoeg gelijk in de waterige 0,1% cysteamine HCL oogdruppel arm (+0.07 punten, relatief verschil t.o.v. baseline: 4%). Dit resulteert in een 'standardized mean difference' (SMD) van -1.12 (95% BI: -1.66; -0.58) ten gunste van Cystadrops®.¹⁵

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van Cystadrops® op fotofobie is weergegeven in **Tabel 1**.

3.2.4

Discussie

De SMD's voor de effecten van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog, Cystadrops®) op de kristaldichtheid middels de IVCM en de CCCS methode, en op fotofobie (respectievelijk 1.4, 1.7, en 1.1), waarbij de betrouwbaarheidsintervallen de klinische relevantiegrens van 0,5 niet kruisen, duiden op grote en klinisch relevante effecten ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel (4x/daags 1 druppel in elk oog).

Bewijs voor een aanhoudende effectiviteit van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels na 90 dagen, is afkomstig uit de 5-jaar durende OCT-1 studie (n=8 patiënten) waar het effect op de IVCM score aanhield.¹⁹ Tevens wordt, voor 53 van in totaal 106 patiënten structureel gegevens verzameld in een Frans 'named patient use' programma over een periode van 1,5 jaar (in de EPAR wordt dit vermeld op basis van data over de periode september 2013 tot maart 2015) en wordt een aanhoudend effect geobserveerd.¹³

Samengevat kan geconcludeerd worden dat de toediening van een viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog, een groot en klinisch relevant effect heeft op de vermindering van de kristaldichtheid en op fotofobie ten opzichte van toediening van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog.

3.2.5 *Conclusie*

Toediening van een viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog resulteert, ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel, in een groot en klinisch relevant effect op vermindering van de kristaldichtheid en op fotofobie.

3.3 **Ongunstige effecten**

3.3.1 *Kenmerken geïnccludeerde studies*

De ongunstige effecten van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) zijn onderzocht over een periode van 90 dagen (CHOC-studie, n=15)¹⁵, tot een periode van 5 jaren in een fase I/IIa klinische studie (OCT-1 studie, n=8).¹⁹ Daarnaast is veiligheidsinformatie verzameld voor 53 van in totaal 106 patiënten die in een Frans 'named patient use' programma zitten over een periode van 1,5 jaar (EPAR bevat informatie tussen september 2013 tot maart 2015).¹³

3.3.2 *Evidentie ongunstige effecten*

De meest voorkomende ongunstige effecten ($\geq 1/10$) na toediening van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) zijn oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien of oogirritatie (**Tabel 2**). De duur van deze ongunstige effecten is onderzocht in de OCT-1 en CHOC studies. In de CHOC studie verdween 98% van de ongunstige effecten binnen een periode van 1 uur. In de OCT-1 studie is de duur nauwkeurig gemeten, en bedroeg de maximale duur van een ongunstig effect 17,5 seconden, met een mediane duur van 5 seconden. De gemiddelde pijnscore (VAS 0-100 mm) was 27 op dag 30 en nam af gedurende de follow-up (VAS < 20 vanaf dag 90, VAS =7 op maand 60).^{13,15,19}

Cruciale uitkomstmaten

Ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten

Over een periode van 90 dagen traden geen ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten op tijdens behandeling met viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) of met waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppels. In de OCT-1 studie trad na 3,5 jaar bij één patiënt (1/8: 12.5%) een mogelijk aan Cystadrops® gerelateerd ongunstig effect op (verergering van corneale neovascularisatie). Aangezien corneale neovascularisatie ook is geassocieerd met de onderliggende ziekte, kan geen duidelijke conclusie worden getrokken of dit het gevolg is van behandeling met Cystadrops®.

In het NPU programma traden ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten niet op.^{13,15,19}

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) ten opzichte van de waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel op ernstige geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten is weergegeven in **Tabel 1**.

Ongunstige effecten leidend tot staken van de behandeling

Over een periode van 90 dagen, staakte 1 patiënt (6.7%) met de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten in de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels

(Cystadrops®) arm. Geen van de patiënten staakte met de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten in de waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel arm. In de 5-jaar durende OCT-1 studie staakte geen van de patiënten met de behandeling met viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®).^{13,15,19}

De GRADE-beoordeling, met overwegingen, voor het effect van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) ten opzichte van de waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel op ongunstige effecten leidend tot staken van de behandeling is weergegeven in **Tabel 1**.

3.3.3

Discussie

Er is beperkte data beschikbaar uit klinische studies voor de lange termijn veiligheid van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) (n=8 patiënten).¹⁹ De typen ongunstige effecten zoals die werden geobserveerd in het NPU programma met gestructureerde follow-up, lijken echter consistent met de ongunstige effecten die zijn geobserveerd in de klinische studies. In de 57 patiënten die werden behandeld voor ≥ 6 maanden alsook in 28 patiënten die werden behandeld voor ≥ 12 maanden werden geen nieuwe of ernstigere ongunstige effecten gerapporteerd ten opzichte van de eerste 3 maanden. Er werden geen ernstige of onverwachte ongunstige effecten geobserveerd.¹³ De fabrikant voert een 5 jaar durende post-autorisatie veiligheidsstudie (PASS) uit.

3.3.4

Conclusie

Toediening van de viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog, resulteert frequent in niet-ernstige kortdurende ongunstige effecten (oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien of oogirritatie). Ernstige ongunstige effecten of leidend tot staken van de behandeling kwamen niet of nauwelijks voor.

Tabel 1: Grade evidence profile viskeuze cysteamine HCL (0,55%) oogdruppels vs. waterige cysteamine HCL (0,1%) oogdruppels

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Viskeus Cysteamine HCL 0,55% (n=15)	Waterig Cysteamine HCL 0,1% (n=16)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Kristaldichtheid middels IVCN, schaal van 0 – 28 (follow up: gemiddeld 90 dagen, IVCN, vastgesteld met: geblindeerde effectbeoordelaar)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Absolute gemiddelde verandering (SD): -4,60 (3,12) Relatieve gemiddelde verandering, % (SD): -40,4 (16,0)	Absolute gemiddelde verandering (SD): -0,46 (3,38) Relatieve gemiddelde verandering, % (SD): -0,68 (33,0)	-	Verskil in absolute verandering: 4,15 p < 0,0001 SMD: -1,35 (-3,05; -0,65)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Kristaldichtheid middels CCCS, schaal van 0 – 3 (follow up: gemiddeld 90 dagen)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Absolute gemiddelde verandering (SD): -0,59 (0,52)	Absolute gemiddelde verandering (SD): 0,10 (0,24)	-	Verskil in absolute verandering: 0,69 p = 0,0015 SMD: -1,74 (95% BI: -2,33; -1,16)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Viskeus Cysteamine HCL 0,55% (n=15)	Waterig Cysteamine HCL 0,1% (n=16)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Fotofobie, schaal 0 – 5 (follow-up: gemiddeld 90 dagen)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Absolute gemiddelde verandering (SD): -0,63 (0,76)	Absolute gemiddelde verandering (SD): 0,06 (0,44)	-	Vershil in absolute verandering: 0,69 p = 0,0048 SMD: -1,11 (95% BI: -1,66; -0,58)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (follow-up: gemiddeld 90 dagen)												
1	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	Niet gevonden	0/15 (0%)	0/16 (0%)	-	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-up: gemiddeld 90 dagen)												
2	Directe vergelijking gerandomiseerde trial	niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	zeer ernstig ^c	Niet gevonden	1/15 (6,7%)	0/16 (0%)	3,2 (0,14 – 72,7)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval;

Toelichting

a Blinding van patiënten en behandelaren is niet uitgevoerd. De effectbeoordelaar voor het eindpunt kristaldichtheid middels IVCM was echter geblindeerd. Ondanks dat deze effectbeoordelaar geblindeerd was, blijft onzeker of toch selectiebias heeft kunnen plaatsvinden. Derhalve is met 1 stap afgewaardeerd.

b Blinding van patiënten en behandelaren, inclusief de effectbeoordelaar, is niet uitgevoerd. Derhalve is met 1 stap afgewaardeerd.

c Er waren geen/zeer weinig events, en maar in een zeer kleine populatie onderzocht. De gevonden effecten zijn daardoor zeer onnauwkeurig. Vanwege ernstige imprecisie is met 2 stappen afgewaardeerd.

Tabel 2. Meest frequente ongunstige effecten

	Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®)
Zeer vaak ($\geq 10\%$)	oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien of oogirritatie

3.4 Ervaring

De ervaring met Cysteamine is weergegeven in **tabel 4**.

Tabel 4: Ervaring met viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®)

	Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®)
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

3.4.1 Conclusie

De ervaring met viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) is beperkt.

3.5 Toepasbaarheid

Specifieke groepen en interacties

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van gebruik van cysteamine oogdruppels tijdens zwangerschap, of het geven van borstvoeding. Aangezien de systemische blootstelling van cysteamine oogdruppels erg laag is (< 0,4% van de hoogst aanbevolen dosering oraal cysteamine) wordt niet verwacht dat ongunstige effecten / interacties met andere geneesmiddelen optreden.

Waarschuwingen en voorzorgen

Cystadrops®, bevat benzalkoniumchloride die tot irritatie van het oog kan leiden. Benzalkoniumchloride wordt toegepast als conserveermiddel, maar ook als penetratie bevorderende stof voor cysteamine in het hoornvlies.

3.5.1 Conclusie

Er zijn geen beperkingen in de toepasbaarheid van Cystadrops®. De toepasbaarheid van Cystadrops® is daarom groot.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Cystadrops® is weergegeven in **tabel 5**.

Tabel 5: Gebruiksgemak van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®)

	Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®)
Toedieningswijze	Lokaal
Toedieningsfrequentie	4x daags 1 druppel in elk oog

De viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) moet 4x daags worden toegediend.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Op grond van verschillende argumenten is besloten om Cystadrops® niet te vergelijken met de 'Nederlandse apotheekbereiding', namelijk: de effectiviteit van de meest gebruikte apotheekbereide waterige cysteamine oogdruppel (formulering van het Radboud UMC) is niet onderzocht; de benodigde toedieningsfrequentie wordt in de praktijk niet gehaald; en er is sprake van kwaliteit/stabiliteitsissues met de apotheekbereide waterige cysteamine HCL oogdruppels.

In het farmacotherapeutisch rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld waarin Cystadrops® is vergeleken met een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel.

Toediening van viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) in een frequentie van 4x/dag 1 druppel in elk oog resulteert, ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel in een groot en klinisch relevant effect op de vermindering van de kristaldichtheid en op fotofobie.

Niet-ernstige kortdurende ongunstige effecten treden frequent op (oogpijn, oculaire hyperemie, oogpruritus, verhoogde traanproductie, wazig zien of oogirritatie). Ernstige ongunstige effecten of leidend tot staken van de behandeling komen niet of nauwelijks voor.

Derhalve heeft een viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppel (Cystadrops®) in een toedieningsfrequentie van 4x daags 1 druppel in elk oog een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppel. Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

3.8 Oud advies

Voor mercaptamine is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

3.9 Nieuw advies

Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®) zijn effectief gebleken bij de behandeling van oculaire symptomen bij cystinose.

4 Literatuur

- [1] Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 87-94.
- [2] Brodin-Sartorius A, Tète M, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney International* 2012; 81: 179-189.
- [3] Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; 328: 1157-62
- [4] Tsilou ET, Zhou M, Gahl W, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Survey of Ophthalmology* 2007; 52:97-105.
- [5] Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, et al. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:706-11.
- [6] Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, et al. Treatment of corneal cysteine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clinical ophthalmology (Ackland, NZ)* 2014; 8:2077.
- [7] Katz B, Melles RB, Schneider JA. Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol* 1987;104: 190-1.
- [8] Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (1):51-59.
- [9] Centraal Bureau voor de Statistiek. Statline, geraadpleegd mei 2016.
- [10] Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2016; 89: 1192-1203.
- [11] NHG, Cystinose Groep Nederland, VSOP, informatie over cystinose voor de huisarts, 2016
- [12] EMA. SPC viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®). 2017.
- [13] EMA. EPAR viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels (Cystadrops®). 2017.
- [14] Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei hassani R, et al. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:3218-25.
- [15] Liang H, Labbé A, Le Mouhaer J, et al. A new viscous cysteamine eye drops treatment for ophthalmic cystinosis: an open-label randomized comparative phase III pivotal study. *Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 2275-83.
- [16] Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, et al. A multicentre randomised double

masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cysteine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:28-31.

[17] Pescina S, Carra F, Padula C, et al. Effect of pH and penetration enhancers on cysteamine stability and trans-corneal transport. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016; 107:171-9.

[18] Bolhuis GK, Bouwman-Boer Y, Kadir F, et al. *Recepteerkunde*, 1999.

[19] Labbé A, Baudouin C, Deschenes G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cysteine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Molecular genetics and metabolism* 2014; 111:314-20.

[20] Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, et al. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:1234-37.

[21] Iwata F, Kuehl EM, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulphide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cysteine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab.* 1998; 64:237-42.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Liang 2017	90 dagen, open-label, gerandomiseerde, twee-armige multicenter studie	N=31 (n=15 viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels [Cystadrops®]; n=16 waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppels)	<u>Inclusiecriteria:</u> Bewezen cystinose, ouder dan >2 jaar, een toedieningsfrequentie van 4x daags oogdruppels/oogwassing konden doorstaan, en aanwezigheid van corneale kristallen (middels de CCCS score) in de 3 maanden voor inclusie.	<u>Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels [Cystadrops®]</u> (hulpstoffen: benzalkonium-chlorideoplossing , carmellose natrium, citric acid monohydrate, dinatriumedetaat,hydrochloorzuur, natriumhydroxide) <u>Waterige cysteamine HCL 0,1% oogdruppels</u> (hulpstoffen: opgelost in 0,9% NaCl oplossing)	-Primair: kristaldichtheid (middels IVCM score) -Secundair: kristaldichtheid (middels CCCS score), fotofobie zoals gemeten door de arts, kristaldiepte (OCT)
Labbé 2014	5 jaar, Fase I/II, prospectieve, open-label, dose-respons pilot studie	N=8	<u>Inclusiecriteria:</u> Bewezen cystinose, behandeld met de Franse standaardbehandeling (0,1% cysteamine HCL oogdruppel)	Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels	-Kristaldichtheid (middels IVCM score, CCCS score), fotofobie zoals gemeten door de arts, kristaldiepte (OCT), ongunstige effecten (frequent, ernstig)

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Iwata 1998	Voldoet niet aan PICO (I: niet overeenkomende formulering/toedieningsfrequentie)
Bradbury 1991	Voldoet niet aan PICO (I: Niet overeenkomende formulering)
Al Hemidan 2017	Voldoet niet aan PICO (I: Niet overeenkomende formulering)
Kaiser-Kupfer 1990	Voldoet niet aan PICO (I: gedurende studie oplopende concentratie van 0,1% tot 0,5%, niet overeenkomende formulering/toedieningsfrequentie)
Tsilou 2003	Voldoet niet aan PICO (I: niet overeenkomende formulering/toedieningsfrequentie)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
CBG	2017	Samenvatting van de productkenmerken Cystadrops®
EMA	2016	European Public Assessment Report (EPAR) Cystadrops®
Emma et al 2014 ¹	2014	Nephropathic cystinosis: an international consensus document
Langman et al 2016 ⁶	2016	Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference
NHG/VSOP/CGN	2016	Informatie voor de huisarts over Cystinose

Bijlage 4: Baselinekarakteristieken

	Liang 2017¹⁵ Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels	Labbé 2014¹⁹ Viskeuze cysteamine HCL 0,55% oogdruppels
Leeftijd, gemiddelde (SD)		
Interventie-groep	19.2 (15.5)	12.1 (4.6)
Controle-groep	15.1 (10.3)	-
IVCM totale score, gemiddelde (SD)		
Interventie-groep	10.6 (4.2)	11.38 (2.94)
Controle-groep	10.8 (3.5)	-
Photophobia, clinician-assessed, score, gemiddelde (SD)		
Interventie-groep	1.87 (1.17)	2.5 (0.9)
Controle-groep	1.68 (1.05)	-
Corneal cystine crystal score, gemiddelde (SD)		
Interventie-groep	2.26 (0.56)	2.91 (0.13)
Controle-groep	1.98 (0.50)	-



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse viskeuze cysteamine
oogdruppels (Cystadrops®) bij de
behandeling van afzettingen van cystine
kristallen in het hoornvlies bij cystinose

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 18 december 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017008878
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	Mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Orphan Europe SARL

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—7
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—8
3	Budget impact analyse—9
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) worden opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

De aanvrager claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de apotheek bereide cysteamine oogdruppels.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) zijn geregistreerd voor 'gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose voor de behandeling van afzettingen van cystinekristallen in het hoornvlies'.¹

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Behandeling van cystinose richt zich op het voorkomen en/of uitstellen van renale en extrarenale complicaties en het verlengen van de levensverwachting van de patiënt.² Deze behandeling bestaat in de eerste plaats uit orale cysteamine waarmee de cystine-stapeling tegengegaan wordt.^{3,4} Orale cysteamine heeft echter geen effect op de cystine afzettingen in het hoornvlies omdat het hoornvlies niet gevasculeerd is, en het geneesmiddel dus de cystinekristallen in het hoornvlies niet bereikt. Patiënten worden daarom aanvullend behandeld met cysteamine oogdruppels. Tot voor kort bestonden er in Nederland alleen apotheekbereidingen van cysteamine oogdruppels. Cystadrops® is het eerste geregistreerde geneesmiddel met cysteamine oogdruppels in Nederland.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De wereldwijde incidentie van cystinose is ongeveer 1 per 100.000 tot 1 per 200.000 levendgeborenen.⁵ Aangezien er in Nederland ieder jaar ongeveer 200.000 levendgeborenen zijn, is de incidentie ongeveer 1 à 2 nieuwe patiënten per jaar.⁶ Met een levensverwachting van ongeveer 55 jaar komt de prevalentie daarmee grofweg uit tussen de 55 en 110 patiënten.

Helaas is er geen data beschikbaar over het aantal patiënten met cystinose dat de apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels gebruikt. Wel geeft de GIPdatabank⁷ inzicht in het aantal patiënten dat orale cysteamine gebruikt: in 2012-2015 werden tussen de 43 en 48 patiënten behandeld met Cystagon®.

Cystadrops® is voor een iets bredere indicatie geregistreerd dan Cystagon®. Cystadrops® is geschikt voor de behandeling van afzetting van cystine kristallen in het hoornvlies bij alle vormen van cystinose, terwijl Cystagon® alleen geregistreerd is voor nefropathische cystinose (95% van alle vormen van cystinose). In de berekening hieronder zal uitgegaan worden van het aantal gebruikers van Cystagon®, omdat dit in de praktijk bijna alle patiënten zal omvatten. Het is echter niet uit te sluiten dat er mogelijk 1 of 2 extra patiënten in aanmerking zullen komen voor de behandeling met Cystadrops®.

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar over welke patiënten op welk moment behandeld zouden moeten worden met cysteamine oogdruppels. Wel wordt het gebruik van cysteamine oogdruppels duidelijk aangegeven in een huisartsenbrochure over cystinose.⁸ In deze brochure staat dat de oogdruppels gebruikt moeten worden om oogproblemen te voorkomen. Ook staat aangegeven dat zonder behandeling met cysteamine oogdruppels de cystinestapeling tot dusdanige schade aan de cornea leidt dat een corneatransplantatie noodzakelijk is. Het Zorginstituut verwacht daarom dat bijna alle patiënten die orale cysteamine gebruiken, ook oogdruppels gebruiken. Dit wordt volgens de aanvrager door de Cystinose Groep Nederland bevestigd: 90% van de patiënten gebruikt volgens hen zowel een oraal middel als oogdruppels. In deze budget impact analyse wordt daarom uitgegaan van 48 (patiëntenaantal uit 2015) x 90% = ongeveer **43 patiënten**. Er wordt vanuit gegaan dat dit patiëntenaantal de komende 3 jaar stabiel blijft.

Er wordt geen off-label gebruik verwacht, of een indicatie-uitbreiding.

Indien Cystadrops® onderling vervangbaar blijkt met de apotheekbereiding, zal deze apotheekbereiding niet langer vergoed worden. Cystadrops® zal in dat geval de gehele markt voor cysteamine oogdruppels overnemen. Van dit scenario wordt in deze budget impact analyse uitgegaan.

2.2 Substitutie

Indien Cystadrops® op lijst 1B van het GVS wordt opgenomen zal het de apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels volledig substitueren.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van Cystadrops® bedraagt €1.025 per flacon met 5 ml cysteamine 0,55%. Cystadrops® dient viermaal per dag toegediend te worden.¹ Elke dosis bestaat uit één druppel per oog. Na opening kan de flacon 7 dagen gebruikt worden – dit in verband met de productconcentratie en de steriliteit van het product. Elke flacon bevat genoeg druppels om een week mee te behandelen. Behandeling met Cystadrops® is levenslang. De kosten per patiënt per jaar komen daarmee op $52 \times €1.025 = €53.300$.

De aanvrager geeft aan dat de therapietrouw geen 100% is, maar eerder ongeveer 90%. Het Zorginstituut heeft besloten om toch van 100% uit te gaan. Als de patiënt namelijk af en toe vergeet de ogen te druppelen, of hier op een bepaald moment niet voor kiest, is het over het algemeen niet zo dat er direct flacons bespaard zullen worden. Flacons kunnen één week gebruikt worden, ongeacht hoeveel druppels de patiënt in die week gebruikt.

De apotheekbereidingen van cysteamine oogdruppels worden op verschillende plekken geproduceerd. Volgens de aanvrager is het Radboud UMC de grootste producent van de apotheekbereiding. Het Zorginstituut heeft contact opgenomen met het Radboud UMC om te informeren naar de prijs van de apotheekbereiding. Dit is €35,37 per flacon van 10 ml. Deze flacon is ook maximaal 1 week houdbaar. De kosten per patiënt per jaar komen daarmee op $52 \times €35,37 = €1839,24$.

Er wordt hier verder geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Tabel 1 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar.

Tabel 1: Kosten per patiënt voor toepassing van Cystadrops® en de apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels bij corneale cystine afzetting bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose

	Cystadrops®	apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels
Dagelijkse dosering	4 druppels per oog	minimaal 6 druppels per oog*
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€1.025	€35,37
Aantal weken dat met 1 flacon behandeld kan worden	1	1
Totale kosten per jaar	€53.300	€1839,24

**De aanvrager geeft aan dat in de bijsluiter van de apotheekbereiding staat aangegeven dat behandeling ieder wakend uur dient plaats te vinden. In de huisartsenbrochure (opgesteld door o.a. de NHG) wordt echter een 6 maal daagse toediening geadviseerd.*

2.4

Aannames

- 90% van de patiënten die orale cysteamine gebruikt, gebruikt ook cysteamine oogdruppels.
- Het aantal patiënten met cystinose blijft de komende drie jaar stabiel.
- Er kan substitutie van de apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels berekend worden.
- Patiënten gebruiken voor zowel Cystadrops®, als de apotheekbereiding van cysteamine, één flacon per week.
- Een verlaagde therapietrouw leidt niet tot het gebruik van minder flacons per patiënt.

3 Budget impact analyse

In Tabel 2 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer Cystadrops® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie corneale cystine afzetting bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Cystadrops® aan het behandelarsenaal voor corneale cystine afzetting bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met cystinose

Jaar	Markt-penetratie	Cystadrops®			Substitutie apotheekbereiding van cysteamine oogdruppels			Totale kosten na substitutie
		Aantal patiënten	Kosten per jaar	Totale kosten	Aantal patiënten	Kosten per jaar	Totale kosten	
2018	100%	43	€ 53.300	€ 2.291.900	43	€ 1.839,24	€ 79.087	€ 2.212.813
2019	100%	43	€ 53.300	€ 2.291.900	43	€ 1.839,24	€ 79.087	€ 2.212.813
2020	100%	43	€ 53.300	€ 2.291.900	43	€ 1.839,24	€ 79.087	€ 2.212.813

4 Conclusie

Rekening houdend met de gemaakte aannames inclusief therapietrouw en marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van cysteamine oogdruppels (Cystadrops®) gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €2,2 miljoen in 2020.

Referenties

- 1 SmPC Cystadrops®, 2017.
- 2 Emma F, Nesterova G, Levtchenko E et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: iv87–iv94.
- 3 Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int* 2012; 81(2):127-129.
- 4 Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney international* 2012; 81 (2):179-189.
- 5 Gahl WA, Balog JZ, Kleta R et al. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007; 147:242-250.
- 6 Centraal Bureau voor de Statistiek. Statline, geraadpleegd februari 2017.
- 7 www.gipdatatabank.nl, geraadpleegd februari 2017.
- 8 Informatie voor de huisarts over cystinose, verkrijgbaar via <https://cystinose.nl/huisartsenbrochure/>