

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 25 september 2017, Cystradrops®, 1^e bespreking

Cystradrops (Cystadrops®), eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Cystadrops is een weesgeneesmiddel voor de behandeling van afzettingen van cystine kristallen in het hoornvlies bij de ziekte cystinose. Dit is het eerste geregistreerde product voor deze indicatie. Op het moment wordt deze aandoening behandeld met waterige oogdruppels met een concentratie van 0,55% HCL, bereid door de ziekenhuisapothekers in Nederland. De fabrikant claimt dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v.

ziekenhuisapotheker-bereidingen vanwege een verschil in de viscositeit en daardoor een minder frequent toedieningsregime, waardoor de therapietrouw mogelijk verbetert met een klinisch relevant effect op de effectiviteit en vanwege een gegarandeerde productstabiliteit. Er zijn geen studies die exact overeenkomen met de Nederlandse apotheekbereidingen. Er is wel een studie waarin een waterige cysteamine oogdruppel met een vergelijkbare concentratie als Cystadrops is onderzocht, maar die is niet exact hetzelfde als de apotheekbereiding.

Vanwege het ontbreken van een direct vergelijkende studie van Cystadrops met de Nederlandse apotheekbereidingen kan geen uitspraak worden gedaan over superioriteit van één van beide oogdruppels in de genoemde toedieningsfrequentie.

De conclusie is dat Cystadrops t.o.v. een placebo resulteert in een groot en klinisch relevant effect, maar dat er onvoldoende bewijs is voor het toekennen van een meerwaarde t.o.v. de apotheekbereidingen in Nederland. Vragen aan de WAR zijn:

- is de WAR het eens met de benadering van de indirecte vergelijking?
- is de WAR het eens met de conclusie therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de apotheekbereidingen?

Discussie

Een WAR-lid vindt het een ingewikkelde vergelijking; er zijn verschillen in concentratie, in samenstelling, in toedieningsfrequentie. Er is geen meerwaarde, hooguit kan gelijke waarde worden verondersteld.

Een ander WAR-lid vindt dat er een studie met de Nederlandse comparator had moeten zijn. Die is er niet. De enige studie die overblijft is de Tsilou-studie. Maar de samenstelling van de oogdruppels is anders dan de in Nederland gebruikte, dus ook die studie is zeer beperkt vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. Dat betekent dat er geen studie is waarmee dit middel kan worden vergeleken, en dus is er sprake van minderwaarde vanwege onvoldoende gegevens.

Weer een ander WAR-lid constateert dat als de hulpstoffen worden gewijzigd, dit van invloed is op het effect. Er is een registratiehouder die een vergoeding wil, en die levert evidentie aan waarmee de WAR de noodzakelijke vergelijking niet kan maken. De registratiehouder kan niet aantonen dat het middel vergelijkbaar of beter is dan het in Nederland gebruikte middel.

Een WAR-lid heeft er moeite mee dat als voor dit middel gelijke waarde wordt bepaald, het middel mogelijk toegelaten wordt en het veel goedkopere middel – de apotheekbereiding – niet meer is toegestaan. De andere argumenten moeten ook worden genoemd, maar de cruciale factor is de samenstelling van de oogdruppel. Die is bepalend, niet alleen de concentratie cysteamine maar ook de hulpstoffen. Er is geen enkele vergelijking van de in Nederland gangbare apotheekbereiding en het middel dat voorligt. En daarmee dient de conclusie minderwaarde te zijn vanwege onvoldoende gegevens. De bewijslast ligt bij de fabrikant.

Opgemerkt wordt dat de kosten niet meewegen in de vaststelling van de therapeutische waarde. Er wordt eerst gekeken wat de therapeutische waarde van het middel is en dan pas wordt de budget impact analyse beoordeeld. Dat zal ook in dit dossier worden gedaan. In de bepaling van de therapeutische waarde kunnen de meerkosten geen rol spelen.

Het gaat om de waardebepaling ten opzichte van de standaardbehandeling. Opgemerkt wordt dat Cystadrops® wel goed onderzocht is ten opzichte van de placebo apotheekbereiding in de registratie studie. In feite is het de vergelijkende behandeling, de Nederlandse apotheekbereiding, dat niet goed onderzocht is in klinische studies en waarvan onvoldoende gegevens zijn.

Een WAR lid geeft aan dat de registratiestudie superioriteit toont van Cystadrops t.o.v. het referentieproduct wat als placebo beschouwd kan worden. Hoewel uit deze studieopzet effectiviteit blijkt is het ingewikkeld vast te stellen hoe de resultaten zich verhouden tot wat nu in Nederland gangbaar is. Derhalve zal een direct vergelijkende studie noodzakelijk zijn om therapeutische meerwaarde te kunnen concluderen voor Cystadrops® t.o.v. de apotheekbereiding in Nederland. Omdat deze studie niet is uitgevoerd kan het WAR lid meegaan met de conclusie in het rapport om nu niet verder te gaan dan therapeutisch gelijke waarde. Het WAR-lid is het ook eens met de conclusie in het rapport dat een verschil in gebruikersgemak de claim van de fabrikant betreffende therapeutische meerwaarde niet ondersteunt.

Wat echter ook meespeelt is dat voor de Nederlandse apotheekbereiding nooit is onderzocht hoe diep het middel doordringt in de cornea. Dat is voor Cystadrops® wel gedaan. En het vermoeden is dat dit visceuze middel langer op de cornea blijft zitten, waardoor de penetratie bevorderd kan worden.

Door deze argumenten is er onvoldoende draagvlak binnen de commissie voor minderwaarde.

De commissie stelt vast dat Cystadrops® effectief is t.o.v. placebo, maar dat er onvoldoende bewijs is voor een therapeutische meerwaarde t.o.v. de standaardbehandeling in Nederland. Mede omdat deze vergelijking niet goed te maken is gaat de commissie mee in de conclusie van het rapport dat Cystadrops® een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de Nederlandse apotheekbereidingen.

Conclusie

De WAR concludeert dat Cystadrops® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo-oogdruppel in de registratiestudie. De WAR concludeert ook dat ten opzichte van de Nederlandse apotheekbereiding onvoldoende bewijs is voor een therapeutische meerwaarde en dat Cystadrops® daarmee een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling in Nederland.

BIA

Inleiding

In de budget impact analyse wordt uitgegaan van ca. 43 patiënten. De geschatte meerkosten voor de behandeling van 43 patiënten zal in 2020 ongeveer € 2,2 mln. 30 bedragen. De behandelkosten per patiënt per jaar bedragen bij Cystadrops € 53.300 en bij de apotheekbereiding € 1.839.

Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de aannames die worden gedaan in de BIA?
- zijn de berekeningen juist uitgevoerd?

Discussie

De WAR is van mening dat de BIA klopt. Verschillende WAR leden geven vervolgens aan dat ze de prijssetting van Cystadrops® enorm hoog vinden. Het is onduidelijk waarom dit middel zoveel meer kost dan de apotheekbereiding. Een WAR-lid stelt voor om de fabrikant te vragen om toe te lichten hoe tot deze prijs is gekomen.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aannames die worden gedaan in de BIA. De berekeningen zijn juist uitgevoerd.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 18 december 2017, Cystadrops®, 2^e bespreking

Cysteamine (Cystadrops®), tweede bespreking

Inleiding

In het conceptrapport dat is rondgestuurd naar partijen is geconcludeerd dat Cystadrops meerwaarde heeft ten opzichte van een waterige cysteamine oogdruppel van 0,1% die geen effect had, maar dat er onvoldoende bewijs was ten opzichte van de Nederlandse apotheekbereiding voor een meerwaarde van Cystadrops. Er werd gesproken van een gelijke waarde vanwege onvoldoende bewijs. Naar aanleiding van de reacties op de consultatie is besloten om Cystadrops niet langer te vergelijken met de Nederlandse apotheekbereiding.

Belangrijk argument hiervoor is dat de effectiviteit van de meest gebruikte apotheekbereiding in Nederland, die van het Radboud UMC niet is onderzocht.

De samenstelling komt niet overeen met de oogdruppels die zijn getest in de literatuur en ook komt de toedieningsfrequentie in de Nederlandse praktijk niet overeen met wat in de klinische studies is gedaan.

Een ander belangrijk argument is dat het expertisecentrum voor cystinose aangeeft, waaronder ook een aantal ziekenhuisapothekers van het Radboud UMC, dat er sprake is van kwaliteits- en stabiliteitsissues van de apotheekbereide oogdruppels. In het FT-rapport is daarom alleen de direct vergelijkende studie beoordeeld, waarin Cystadrops is vergeleken met een waterige cysteamine oogdruppel van 0,1% die geen effect had. Uit deze vergelijking blijkt dat Cystadrops effectief is en een therapeutische meerwaarde heeft. Vraag aan de WAR is of de WAR het eens is met deze benadering en of de WAR zich kan vinden in de antwoordbrieven naar de partijen.

Discussie

Een WAR-lid kan zich vinden in de wijzigingen die in het dossier zijn doorgevoerd, maar blijft het ongemakkelijk vinden; de voorkeur gaat uit naar een vergelijking met de in Nederland bekende 'gouden standaard', de eigen bereiding, en met de nieuwe informatie geeft de bereider aan dat de kwaliteit onvoldoende is, waarmee het middel als basis voor het maken van een goede vergelijking verval. In de conclusie zou moeten terugkomen dat de vergelijking die nu wordt gemaakt op basis van de best evidence die beschikbaar is, maar dat dit niet vergeleken is met de standaardbehandeling in Nederland op dit moment.

Pag. 5 van 38, regel 15: '*zonder effect*' weghalen.

Pag. 10 van 38, regels 34 en 35: '*placebo oogdruppel*' wijzigen in '*waterige cysteamine oogdruppel van 0,1%*'; '*zonder effect*' weghalen.

Pag. 30 van 38: Graag hierbij een zin opnemen waarin wordt aangegeven dat de WAR aantekent dat in de Nederlandse situatie de vergelijking met de comparator in de studies een andere vergelijking is dan de WAR had willen zien, namelijk de apotheekbereiding.

Op pag. 10 van 38 zal de verwijzing naar het product Cystaran® uit het Pescina onderzoek worden weggehaald.

Een ander WAR-lid is van mening dat het product van het Radboud UMC uit de handel moet. Het blijkt immers dat het middel niet stabiel is en de kwaliteit slecht is, waarmee er geen goed product in Nederland is op dit moment, daarom is gekozen voor vergelijking met placebo of een willekeurige andere oogdruppel.

Conclusie

De conclusie zal worden aangescherpt aan de hand van de genoemde suggesties. De WAR is akkoord met de conclusie.