

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

1. Vragen van de commissie aan de firma

1. Is Cystagon onder vorm van oogdruppels beschikbaar? Welke zijn de klinische resultaten met deze vorm?

Cystagon is momenteel niet onder vorm van oogdruppels beschikbaar maar is momenteel in ontwikkeling bij Orphan Europe.

Commentaren : Volgens de literatuur kunnen de oogaantastingen alleen voorkomen worden door cysteamine oogdruppels 4-5 maal per dag toe te dienen. We begrijpen dan ook niet dat deze steeds niet beschikbaar zijn en dat de aanvrager ons geen enkele klinische resultaten geeft en geen informatie over de toekomstige beschikbaarheid van deze nieuwe vorm.

2. Welk is het effect van Cystagon op de extra-renale tekens van cystinose (groeistoornis uitgesloten) zoals de aantastingen van het oog, thyroïd, pancreas, gonaden, lever, milt, spieren en centrale zenuwstelsel? Zijn hier nieuwe klinische gegevens beschikbaar? Werden deze aantastingen gevolgd bij de meer dan 500 patiënten over wie een rapport enkel de renale evolutie behandelt?

Het effect van Cystagon op andere organen is identiek met dat op de nieren; het voorkomt de opstapeling van cystine waardoor deze organen niet aangetast worden (ogen, schildklier, pancreas, gonaden, milt, lever, spieren en CZS).

We verwijzen naar hét Referentie boek over Cystinosis van M. Broyer (pag. 63-80) en naar bijgevoegde referenties:

- Broyer M; Cystinose infantile, La revue du praticien (Paris) N°14 d 15 septembre 1997; 47
- Gahl WA, MD, Ph. D. et al (2002) Cystinosis. N. Engl J Med, 347 (2): 111-120 (referentie 4 van ons aanvraagdossier)
- Gahl WA., (2003) Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. Eur J Pediatr., 162 Suppl 1: S38-41. (referentie 5 van ons aanvraagdossier)

Wat betreft het 2de deel van de vraag CTG: het rapport bevat follow-up gegevens op alle 530 patiënten voor:

- ❖ behandeling
- ❖ redenen voor stopzetten van behandeling discontinuation reasons
- ❖ totale dagelijkse behandelingsdosis
- ❖ therapietrouw
- ❖ beschrijving van de klinische status voor alle patiënten ("Well to severely ill")
- ❖ status van de renale functie(gedetailleerd) voor alle patiënten
- ❖ witte bloedcel cystine level
- ❖ geactualiseerde gegevens qua veiligheid voor alle aangetaste organen (voor alle patiënten)

Geen follow-up over andere orgaanfuncties vermits niet gerapporteerd door de behandelende artsen maar de rapportering inzake veiligheid zou elk orgaan falen weergeven.

Commentaren : de aanvrager geeft geen recente nieuwe gegevens voorgelegd. De vraag blijft onbeantwoord.

3. In het Belgisch transparantierapport van 1998 werd bijkomende informatie gevraagd over de stabiliteit van het product als de gelules open gemaakt worden. Kan hierover informatie worden gegeven?

Er bestaan geen stabiliteitsgegevens van geopende Cystagon harde capsules.

2. Bijkomende commentaren van de aanvrager :

De aanvrager wil duidelijk stellen dat de terugbetaalbaarheid van de magistrale fosfocysteamine slechts een voorlopige terugbetaalbaarheid van één jaar is. Naast de GMP-overwegingen bij bereiding van dergelijke magistrale bereiding voor een chronische per os behandeling met frequente innamen per dag aan jonge kinderen, bestaat er tevens een duidelijk probleem omtrent de zuiverheid van deze grondstof (pharmacopee-monografie?). Dit werd overigens al aangehaald in het definitief Transparantieadvies over Cystagon dd. 16 – 07 -1998 pag.2:

« A cet égard, il import de souligner que des préparations magistrales sont exécutées aujourd'hui en Belgique sur prescription médicale Suivant la Commission, cette pratique est dangereuse, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement chronique à des doses relativement élevées. »

Qua kostenvergelijking hebben we info gekregen dat voor deze magistrale grondstof een aanzienlijke prijsverhoging zou aangevraagd zijn?

Commentaren : De magistrale bereidingen die beschikbaar waren in 1998 (Transparantie advies) zijn van de markt getrokken. Deze die sinds februari beschikbaar is, is een nieuwe vorm. De terugbetaling is momenteel tijdelijk gegeven om de producent de tijd te geven om aan de GMP richtlijnen te beantwoorden.
Er is bij ons weten geen aanvraag voor prijsverhoging ingediend. Het rapport D60 dient niet aangepast te worden op dag 120.