



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy)  
we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej  
u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-10/2013

Data ukończenia: 14 luty 2014 r.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	- (ang. <i>adverse event</i> ) – działania niepożądane
<b>Agencja / AOTM</b>	- Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AOS</b>	- Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
<b>AWA</b>	- analiza weryfikacyjna Agencji
<b>ChPL</b>	- Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>Komparator</b>	- interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	- produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	- Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	- Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
<b>Technologia</b>	- technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne</b>	- „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>MZ</b>	- Ministerstwo Zdrowia
<b>AKL</b>	- (ang. <i>Clinical Analysis</i> ) - analiza kliniczna
<b>AE</b>	- (ang. <i>Economic Analysis</i> ) - analiza ekonomiczna
<b>BIA</b>	-(ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ) - analiza wpływu na budżet płatnika
<b>KK</b>	- Konsultant Krajowy
<b>CYS</b>	- cysteamina
<b>NFZ</b>	- Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ICD-10</b>	- (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>FDA</b>	- (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>EMA</b>	- (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) – Europejska Agencja Leków
<b>eGFR</b>	- (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> ) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EPAR</b>	- (ang. <i>European Public Assessment Report</i> ) – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>URPLWmiPB</b>	- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>TEAE</b>	- działania niepożądane związane z leczeniem
<b>Me</b>	- mediana
<b>HSS</b>	- (ang. <i>Height Standardization Score</i> ) – parametr wzrostu
<b>SD</b>	- (ang. <i>Standard Deviation</i> ) – odchylenie standardowe
<b>NIH</b>	- (ang. <i>National Institutes of Health</i> ) – Narodowy Instytut Zdrowia
<b>IS</b>	- istotność statystyczna
<b>HtSDS</b>	- (ang. <i>High Standard Deviation Score</i> ) – średnia zmiana odchylenia standardowego
<b>CEA</b>	- (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ) – analiza kosztów-efektywności

<b>USRDS</b>	- (ang. <i>The United States Renal Data System</i> ) – amerykańska baza danych
<b>PTND</b>	- Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
<b>ESRD</b>	- (ang. <i>End Stage Renal Disease</i> ) – końcowe stadium choroby nerek
<b>ICER</b>	- (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LYG</b>	- (ang. <i>Life Years Gained</i> ) – zyskane lata życia
<b>PKB</b>	- Produkt Krajowy Brutto
<b>DDD</b>	- (ang. <i>Defined Daily Dose</i> ) – definiowana dawka dobową

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem *ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** *Agencja Oceny Technologii Medycznych*

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:**

*ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** *Agencja Oceny Technologii Medycznych*

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
<b>3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa</b> .....	<b>53</b>
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	53
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>55</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	56
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	67
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	67
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>77</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	92
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	92
<b>6. [REDACTED] .....</b>	<b>93</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>93</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>94</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	94
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	95
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	95
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>95</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>98</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>107</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>109</b>
<b>14. Spis tabel.....</b>	<b>109</b>
<b>15. Spis rycin .....</b>	<b>110</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17-12-2013  
MZ-PLA-460-12499-1018/LP/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW  
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia  
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

01-03-2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213665

Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213689

Wnioskowane wskazanie:

leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213665:           

Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213689:           

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

ORPHAN EUROPE SARL

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

ORPHAN EUROPE SARL

Immeuble "Le Wilson"

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux, Francja

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

brak

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. znak MZ-PLA-460-12499-1018/LP/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665 oraz Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689 we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKCYJNA] Aktualizacja jakościowego przeglądu badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, Analiza kliniczna, [REDAKCYJNA]
- [REDAKCYJNA] Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet, [REDAKCYJNA]
- [REDAKCYJNA] Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina), [REDAKCYJNA]

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 12 poz. 388), o czym poinformowano MZ w piśmie z dnia 23 grudnia 2013 r. znak: AOTM-DS-4351-10(2)/[REDAKCYJNA]/2013. MZ wezwało Podmiot odpowiedzialny do złożenia uzupełnień pismami z dnia 23 grudnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19374-5/MKR/13 (dot. Cystagon, dwuwinian cysteaminy, kaps. 50 mg, kod EAN: 5909990213665) oraz MZ-PLR-460-19375-4/MKR/13 (dot. Cystagon, dwuwinian cysteaminy, kaps. 150 mg, kod EAN: 5909990213689).

Pismami z dnia 14 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLR-460-19374-6/MKR/14 oraz znak: MZ-PLR-460-19375-5/MKR/14 (data wpływu do Agencji 16 stycznia 2014r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla produktu leczniczego Cystagon, przedłożone przez firmę Orphan Europe. Dokumentacja nie zawierała zaktualizowanych analiz HTA. W stanowisku Podmiotu Odpowiedzialnego przekazano wyjaśnienie, iż w przypadku AKL brak zaktualizowania przedłożonej analizy „nie wpłynie na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku”, zaś w przypadku AE i BIA że „pomimo braku aktualnych cen, nie powinny ulec zmianie wnioski płynące z obu analiz”.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Technologia medyczna będąca przedmiotem wniosku (Cystagon<sup>®</sup>, dwuwinian cysteaminy) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Ze względu na charakter i sposób leczenia cystynozy (leczenie głównie objawowe, leczenie przyczynowe obejmuje podanie cysteaminy – patrz: podrozdz. 2.4. 2.4. *Problem zdrowotny*) nie zidentyfikowano żadnych technologii alternatywnych mogących stanowić alternatywę wobec cysteaminy.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Cystynozą (ang. *cistinosis*), ICD-10: E.72.0; to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, występujące z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Jest skutkiem mutacji genu CTNS, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystynozyny przez błonę lizosomalną. Wskutek tego defektu dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów – nerek, oka, tarczycy, trzustki i innych oraz w fibroblastach. Wyróżnia się kilka odmian choroby:

- niemowlęca (*early onset*), o ciężkim przebiegu i najwyższym stężeniu cystyny w leukocytach lub hodowli fibroblastów (5-10 nmol/mg białka);
- młodzieńcza (*late-onset*) o łagodniejszym przebiegu;
- łagodną (typu dorosłych), przebiegająca bez uszkodzenia nerek.

### Epidemiologia

Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys., co w przeliczeniu na liczbę osób w Polsce daje liczbę ok. 380 chorych (są to dane zbiorcze, bez rozróżniania podtypów cystynozy, rzeczywista liczba chorych na wczesnodziecięcą postać nefropatyczną może być niższa).

Źródło: *Orphanet 2013*

Z opinii KK w dziedzinie nefrologii dziecięcej – pani prof. Danuty Zwolińskiej wynika, że liczba chorych na wczesnodziejęcą postać cystynozy nefropatycznej to około 40-50 (w tym chorzy po transplantacji nerki).

W tabeli poniżej zaprezentowano dane pozyskane od NFZ dotyczące liczby osób w Polsce korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E72.0.

Tabela 1. Liczba osób w Polsce korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem ICD-10: E72.0

Rok	Liczba pacjentów
2009	59
2010	47
2011	54
2012	40
2013 (dane obejmują 3 kwartały)	30

## Objawy

Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 m.ż. brakiem łaknienia i przyrostu masy ciała, wielomoczem, polidypsją i skłonnością do zaparć. Dziecko ma typowo bardzo jasne włosy i bladoniebieskie oczy. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną (skutek proksymalnej utraty wodorowęglanów), hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego<sup>1</sup> (hiperfosfaturia, glikozuria, aminoaciduria), niewielki cewkowy białkomocz (ze zwiększonym wydalaniem lizozymu i  $\beta_2$ -mikroglobuliny). Zaburzenia te prowadzą do odpornej na leczenie krzywicy i wapnicy nerek. W biopsji nerki stwierdza się obecność typowych złogów, atrofii cewek i śródmiąższowego włóknienia.

Typowe objawy pozanerkowe to: uszkodzenie rogówki i światłowstręt oraz obecność złogów cystyny i retinopatia, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, uszkodzenie trzustki i łagodna cukrzyca, osłabienie siły mięśniowej, powiększenie wątroby, objawy mózdkowe i pozapiramidowe, niedobór wzrostu.

## Leczenie

Leczenie zachowawcze cystynozy ma charakter przyczynowy i objawowy.

- Leczenie przyczynowe polega na obniżaniu zawartości cystyny w komórkach poprzez podawanie cysteaminy (dawki od 10 do docelowo 50 mg/kg/dobę lub 1,3 g/m<sup>2</sup>; w 4 porcjach) pod kontrolą stężenia cystyny w leukocytach (docelowo <1nmol/mg białka oraz lokalnym podawaniu kropli leku do oczu).
- Leczenie objawowe ma charakter substytucyjny: nawadnianie, uzupełnianie wodorowęglanów 2-10 mmol/kg/dobę, fosforanów, witaminy D, tyroksyny, leczenie hormonem wzrostu.

Im wcześniej ujawniają się objawy, tym szybciej dochodzi do niewydolności nerek. Leczenie nerkozastępcze jest typowe. Złogi cystyny mogą odkładać się w przeszczepionej nerce, nie powodują na ogół zespołu Fanconiego.

Źródło:  
Grenda 2004  
Zawadzki 2004

---

<sup>1</sup> zespół Fanconiego jest następstwem złożonego defektu cewki bliższej, dotyczącej reabsorpcji aminokwasów, glukozy i fosforanów. Uszkodzenie nefronów może być wrodzone lub nabyte i mieć charakter czynnościowy lub anatomiczny. Podstawowym i stałym następstwem defektu cewkowego jest uogólniona aminoaciduria, glikozuria oraz fosfaturia prowadząca do hipofosfatemii. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia reabsorpcji węglowodanów, kwasu moczowego, cytrynianów i drobnocząsteczkowych białek, magnezu, wapnia, potasu i wody. Aminoaciduria i glikozuria nie dają żadnych konsekwencji. Objawy kliniczne zespołu Fanconiego są następstwem nerkowej utraty fosforanów, wodorowęglanów, potasu i wody. Hipofosfatemia i kwasica cewkowa proksymalna oraz współistniejące zaburzenie syntezy 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> upośledzają wzrost dziecka oraz prowadzą do krzywicy i osteomalacji, opornych na dawki witaminy D (skuteczne w krzywicy niedoborowej). Uszkodzenie kości może nasilać wtórna kwasica cewkowa dystalna. Nerkowa utrata potasu jest następstwem zwiększonej sekrecji aldosteronu przy zaburzonej reabsorpcji sodu w cewce bliższej. Wtórny defekt zagęszczenia moczu oporny na wazopresynę jest powodem poliurii i polidypsji.

Objawy kliniczne – zależą od czynnika etiologicznego uszkadzającego nerkę. Zespół Fanconiego może wystąpić jako schorzenie wrodzone pierwotne lub w przebiegu m.in. cystynozy. U dorosłych pierwszymi objawami zespołu Fanconiego mogą być: ogólne osłabienie, wielomocz, bóle i deformacje kości, niekiedy patologiczne złamania, osłabienie napięcia mięśni, aż do wiotkich porażek przy znacznych niedoborach potasu.

Leczenie schorzenia podstawowego może spowodować ustąpienie zespołu Fanconiego.

Rokowanie – niemowlęca forma cystynozy jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego u dzieci i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek przed upływem 10 r.ż.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665</li> <li>• Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689</li> </ul>
Substancja czynna	dwuwinian cysteaminy
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu Cystagon.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	23 czerwca 1997
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	j.w.
Wnioskowane wskazanie	Cystynoza nefropatyczna u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	U dzieci w wieku do 12 lat dawka preparatu Cystagon® powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała (g/m <sup>2</sup> /dobę). Dawka zalecana wynosi 1,30 g/m <sup>2</sup> /dobę w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, 4 razy na dobę. U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg, zalecana dawka preparatu Cystagon wynosi 2 g/dobę, w dawkach podzielonych, 4 razy na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Cystynoza nefropatyczna (wskazanie szersze niż wnioskowane)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą*. Stosowanie preparatu Cystagon jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Preparatu Cystagon® nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, stwierdzono bowiem że preparat wykazuje działanie teratogenne u zwierząt.  *Zawartość kapsułki: celuloza mikokryształiczna, skrobia poddana wstępnej żelifikacji, stearynian magnezowy/laurylosiarczan sodowy, krzemionka koloidalna, sól sodowa kroskarmelozy; Otoczka kapsułki: żelatyna, dwutlenek tytanowy, atrament na kapsułce
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA w 2007 r.

Źródło:  
ChPL Cystagon  
FDA 2007  
EPAR Cystagon 2007

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	• Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665: <span style="background-color: yellow;">          </span>
------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213689: [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	brak (konieczność utworzenia nowej grupy limitowej)
[redacted]	[redacted]

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0)”
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poprawa stanu zdrowia pacjentów;</li> <li>2. Zapobieganie rozwojowi wielonarządowych następstw wewnątrzkomórkowej akumulacji cystyny, w tym przede wszystkim spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek;</li> <li>3. Poprawa wzrastania dzieci chorych na cystynozę;</li> <li>4. Poprawa jakości i długości życia pacjentów.</li> </ol>
Kryteria włączenia do programu	<p>Leczenie świadczeniobiorców z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy rozpoznaną w oparciu o:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej &gt;2nmol/mg białka komórkowego;</li> <li>2. Wyniki badania genetycznego;</li> <li>3. Cechy tubulopatii (zespół Fanconi-de Toni-Debre)</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wystąpienie nadwrażliwości na cysteaminę lub substancje pomocnicze;</li> <li>2. Wystąpienie objawów nietolerancji na cysteaminę, uniemożliwiające dalsze leczenie;</li> <li>3. Znana nadwrażliwość na penicylaminę;</li> <li>4. Karmienie naturalne piersią;</li> <li>5. Ciąża, zwłaszcza pierwszy trymestr, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne;</li> <li>6. Rezygnacja dorosłego pacjenta lub opiekunów prawnych;</li> <li>7. Progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia</li> </ol>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka dobową cysteaminy u dzieci poniżej 12 lat wynosi 1,3 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. U pacjentów powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 50 kg zalecana dawka dobową leku wynosi 2 g. Preparat podaje się doustnie, cztery razy na dobę, w równych dawkach podzielonych co 6 godzin.</p> <p>Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 zalecanej dawki i być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. W przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dopuszcza się zwiększenie w/w dawki leku ale nie przekraczającej 1,95 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę.</p>
Monitorowanie leczenia	<p><b>Raz na 90 dni</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi;</li> <li>2) stężenie kreatyniny, glukozy, karnityny, cholesterolu, sodu, potasu, wapnia, fosforu, magnezu w surowicy krwi na czczo;</li> <li>3) stężenie magnezu, fosforu, glukoza, kreatyny, sodu, wapnia, karnityny, aminokwasów, chloru, potasu w dobowej zbiorce moczu;</li> <li>4) gazometria krwi żyłnej;</li> <li>5) analiza moczu;</li> <li>5) ocena parametrów rozwojowych: wzrost, masa, powierzchnia ciała;</li> <li>6) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej;</li> <li>7) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR;</li> <li>8) konsultacja dermatologiczna</li> </ol> <p><b>Raz na 180 dni</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie hormonów tarczycy TSH, FT4;</li> <li>2) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub</li> </ol>

	mikroskopem konfokalnym)  <b>Raz na 365 dni</b> 1) USG jamy brzusznej; 2) konsultacja neurologiczna; 3) konsultacja endokrynologiczna; 4) konsultacja psychologiczna; 5) konsultacja gastrologiczna; 6) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż. Okresowej skuteczności terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych po przedstawieniu przez lekarza prowadzącego wymaganych kart monitorowania pacjenta.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Zródło: Program Lekowy Cystagon®

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w cystynozie w dniu 30.12.2013 r. za pomocą słów kluczowych *cystinosis*, *cystinoses* i *cystine disease* w następujących bazach wytycznych:

- GIN (The Guidelines International Network);
- NGC (National Guideline Clearinghouse);
- Trip DataBase

oraz na następujących stronach instytucji i towarzystw naukowych:

- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality);
- NHMRC (National Health and Medical Research Council);
- KCE (Belgian Federal Health Care Knowledge Centre);
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence);
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network);
- NZGG (New Zealand Guidelines Group);
- GAIN (Guidelined and Audit Implementation Network);
- HealthInsite (Australian Government Initiative);
- RACGP (The Royal Australian College of General Practitioners);
- ECRI Institute (Emergency Care Research Institute);
- IRF (Institute for Rational Pharmacotherapy);
- RNAO (Registered Nurses' Association of Ontario);
- NHS Evidence - UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments;
- NHS - Derbyshire Community Health Services;
- NHS - East Lancashire Health Economy;
- ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement);
- ISS (Italian National Institute of Health);
- PTND (Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej).

---

Postanowiono wykluczyć odnalezione za pomocą słów kluczowych: *cystine disease* wytyczne odnoszące się do postępowania w przypadkach kamicy cystynowej i cystynurii.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych odnoszących się do postępowania w cystynozie.

Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany żaden produkt leczniczy.

Wśród produktów leczniczych nierefundowanych zawierających tę samą substancję czynną i wskazanie, co produkt leczniczy Cystagon<sup>®</sup>, dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, zidentyfikowano generyczny produkt leczniczy:

- Procysbi (dwuwinian cysteaminy) kapsułki o opóźnionym uwalnianiu á 25 mg (60 sztuk) i 75 mg (250 sztuk) dostępny w aptece na receptę, zalecany do przyjmowania w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Podmiot odpowiedzialny to Raptor Pharmaceuticals Europe B.V. (Holandia).

Produkt leczniczy Procysbi został dopuszczony do obrotu na terytorium EU w centralnej procedurze rejestracyjnej 06.09.2013 r. (po dacie złożenia wniosku), FDA dopuściła w.w. produkt leczniczy do obrotu 30.04.2013 r.

Nie odnaleziono informacji na temat wysokości ceny zbytu produktu Procysbi.

Źródło:

*BIL Aptek 2013*

*ChPL Procysbi*

*EPAR Procysbi 2013*

*FDA 2013*

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej</p>	<p>„Terapia przyczynowa cysteaminą nie jest obecnie w Polsce refundowana. Według mojej wiedzy niektórzy pacjenci otrzymywali preparat na zasadzie darowizny lub finansowali zakup leku ze środków własnych. W innych przypadkach stosowano <b>leczenie wyłącznie objawowe</b>, zależne od etapu choroby i narządowych powikłań. Polega ono m.in. na wyrównywaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, utrzymywaniu stanu prawidłowego odżywienia, suplementacji karnityny, leczeniu krzywicy, hormonalnej suplementacji substytucyjnej w niedoczynności tarczycy. Leczenie przewlekłej choroby nerek i schyłkowej niewydolności nerek w cystynozie nie różni się od stosowanego u dzieci z niewydolnością nerek na innym tle. W końcowej fazie choroby stosuje się leczenie nerkozastępcze.”</p>	<p>„Terapia cysteaminą w cystynozie jest jedyną dostępną obecnie terapią przyczynową. Leczenie objawowe łagodzi jedynie skutki choroby.”</p>			<p>„Preparat Cystagon został zarejestrowany do leczenia cystynozy przez European Medicines Agency (EMA) z uzasadnieniem, że jego stosowanie może przynieść chorym trwałe kliniczne korzyści. Dodam, że we wrześniu 2013 r. podobną rekomendację uzyskał preparat Procysbi firmy Raptor Pharmaceuticals. Zawiera on cysteaminę o opóźnionym uwalnianiu (cysteamine bitartrate), co umożliwia zmniejszenie częstości podawanego leku (z 4 do 2 dawek) oraz redukcję dawki do 70%. Z danych literaturowych wynika, że ta forma leku istotnie zwiększa <i>compliance</i> oraz <b>zmniejsza</b><sup>2</sup> częstość występowania objawów niepożądanych. Nie jest on jednak przedmiotem opinii. Być może w przyszłości, po oszacowaniu kosztów, należałoby rozważyć wprowadzenie tego preparatu do programu leczenia cystynozy nefropatycznej u pacjentów</p>

<sup>2</sup> Komentarz AOTM: “The number of AEs was three-fold **higher** during the RP103 [dop.: Procysbi] treatment period” (Langman 2012)



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					z wczesnodziecięcą postacią.”
<p><b>dr hab. n. med.</b> <b>Jolanta Sykut-Cegielska</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej</p>	<p>„W nefropatycznej postaci cystynozy poza leczeniem cysteaminą stosowane jest leczenie objawowe poprzez uzupełnienie strat z moczem (wskutek dysfunkcji cewek moczowych) płynów, elektrolitów, dwuwęglanów, karnityny, ew. indometacyna (celem zmniejszenia poliurii), leczenie objawów pozanerkowych (w tym hormonem wzrostu, tyroksyną, insuliną itd.) oraz dializoterapia i transplantacja nerki (gdy schyłkowa niewydolność nerek).”</p>	<p>„W praktyce klinicznej wnioskowana technologia nie zastępuje żadnej z przytoczonych powyżej, ale zwykle pozwala na zredukowanie dawek stosowanych leków objawowych, choć zależy to od czasu rozpoczęcia leczenia cysteaminą.”</p>	<p>„Prawdopodobnie najtańszą technologią jest suplementacja substancji wydalanych z moczem.”</p>	<p>„Najskuteczniejszą technologią w nefropatycznej postaci cystynozy jest leczenie cysteaminą jako specyficzna terapia wpływająca na pierwotną przyczynę choroby tj. zmniejszająca kumulację i ułatwiająca eksport cystyny z lizosomów. O ile zastosowana wcześniej tzn. przed wystąpieniem cech niewydolności nerek, znakomicie poprawia rokowanie.”</p>	<p>„Specyficzne leczenie cysteaminą jest terapią z wyboru w nefropatycznej postaci cystynozy.”</p>
<p>[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]</p> <p>nefrolog dziecięcy</p> <p>[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]</p>	<p>„Nie jest prowadzony rejestr sposobów leczenia pacjentów z cystynozą w Polsce (...). Cystagon (cysteamina) jest jedynym lekiem stosowanym przyczynowo w tej chorobie. Ze względu na brak refundacji kosztów leczenia tym preparatem w Polsce można zakładać, że znacznie poniżej 50% zidentyfikowanych chorych przyjmuje ten preparat. Pacjenci są więc leczeni głównie objawowo – dzieci przed osiągnięciem schyłkowej niewydolności nerek otrzymują leczenie dla wyrównania zaburzeń elektrolitowych i kwasowo-zasadowych w ramach typowego dla cystynozy zespołu Fanconiego,</p>	<p>„Leczenie Cystagonem (cysteaminą) jest jedynym sposobem leczenia przyczynowego w cystynozie i nie zastępuje innego rodzaju terapii.”</p>	<p>„Leczenie Cystagonem (cysteaminą) jest obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego w cystynozie.”</p>	<p>„Leczenie Cystagonem (cysteaminą) jest obecnie jedynym uznanym sposobem leczenia przyczynowego w cystynozie.”</p>	<p>„Brak polskich rekomendacji leczenia cystynozy. Leczenie w Polsce opiera się na rekomendacjach międzynarodowych grup ekspertów.”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	młodzież i dorośli są dializowani lub znajdują się po przeszczepie nerki. Wymagają też objawowego leczenia późnych powikłań cystynozy, w tym zaburzeń endokrynologicznych, neurologicznych, okulistycznych i innych.”				

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla cysteaminy w populacji z nefropatyczną cystynozą w AKL Wnioskodawcy nie wskazano żadnego komparatora, podając argumentację:

- „istniejąca praktyka w leczeniu cystynozy nefropatycznej opiera się na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym”;
- „dla cysteaminy, jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania i pozwoliłaby na porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa”;
- „w chwili obecnej cysteamina pozostaje jedyną dostępną opcją terapii”.

**Komentarz AOTM:** jedynym zidentyfikowanym produktem leczniczym, który mógłby stanowić komparator dla Cystagonu jest produkt generyczny Procysbi (dwuwinian cysteaminy) kapsułki á 25 mg (60 sztuk) i 75 mg (250 sztuk), dostępny w aptece na receptę, nierefundowany.

Produkt leczniczy Procysbi został dopuszczony do obrotu na terytorium UE w centralnej procedurze rejestracyjnej 06.09.2013 r., zatem po dacie złożenia wniosku.

W dostępnej literaturze (*Langman 2012*) podkreślono, że przyjmowanie produktu leczniczego Procysbi w postaci kapsułek o opóźnionym uwalnianiu co 12 godzin jest wygodniejsze dla pacjentów np. z powodu braku konieczności utrzymywania 6-cio godzinnego reżimu dawkowania, a także na możliwość zastosowania mniejszej dawki cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu (70% dawki cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu). Podkreślono jednakże, że stosowanie cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu jest związane z 3-krotnie większą częstością występowania działań niepożądanych.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wskazano żadnego odnalezionego przeglądu systematycznego dotyczącego oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Także przeprowadzone wyszukiwanie własne Agencji w kierunku odnalezienia przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej, w porównaniu z dowolnym komparatorem, nie wykazało żadnego przeglądu systematycznego (Załącznik 4).

### 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

##### 3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed),
- Embase (z wykorzystaniem interfejsu producenta),
- Cochrane Library (z wykorzystaniem wszystkich dostępnych baz)

Przeszukano także następujące serwisy internetowe: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SBU (*Statens Beredning För Medicinsk Utvärdering*), NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*), CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), a także rejestry badań klinicznych Clinicaltrial.gov.

W celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) złożoną z DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i Health Technology Assessment (HTA) Database oraz Cochrane Library (*Cochrane Reviews, Other Reviews i Technology Assessment*).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa Cystagonu przeszukano publikacje urzędu zajmującego się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency*). W przekazanych uzupełnieniach do analiz uzupełniono wyszukiwanie o informację o przeszukaniu stron FDA (ang. *Food and Drug Administration*) oraz URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Stwierdzono, że wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych powinny zostać uwzględnione w [redacted] - przedstawiono informacje z [redacted] oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Cystagon®. Przeszukano także bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane, jednak nie podano strategii wyszukiwania publikacji ani kryteriów włączenia/wyłączenia w kierunku odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cystagon®.

W ocenie analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi AOTM i adekwatny do przedmiotu analizy. Nie pominięto istotnego zasobu informacji na temat badań.

W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy nie stwierdzono błędów skutkujących poważnym ryzykiem pominięcia w przeglądzie badań spełniających kryteria włączenia. Strategię wyszukiwania Wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry. Zastosowane słowa kluczowe wraz ze sposobem ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zindeksowanych rekordów bazy bibliograficznej. Nie wykryto błędów w procesie wyszukiwania lub niezgodności opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie kryteriów włączenia i wykluczenia. W celu kontroli poprawności selekcji przeprowadzono wyszukiwanie własne Agencji obejmujące ten sam zakres danych, co wyszukiwanie wnioskodawcy poszerzone o przedział czasu od daty złożeniu wniosku do dnia 19.12.2013 r.

Wyszukiwanie własne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie do dnia złożenia wniosku (Załącznik 4). Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych.

Analicy Agencji zidentyfikowali cztery publikacje (*Langman 2013*, errata do badania *Langman 2013*, *Ariceta 2013*, *Sadek 2013*) opublikowane po dacie złożenia wniosku i jedną, niewłączoną do przeglądu, a dotyczącą badania włączonego przez Wnioskodawcę do AKL (*Brodin-Sartorius 2010*). W odnalezionej publikacji *Brodin-Sartorius 2010* nie zidentyfikowano innych wyników (np. wyników analiz w podgrupach) niż te przedstawione w AKL Wnioskodawcy, stąd postanowiono nie włączać tej publikacji do przeglądu AOTM. Należy nadmienić, że publikacja *Langman 2013* dotyczy CYS o opóźnionym uwalnianiu (zatem wg kryteriów włączenia do przeglądu określonych przez Wnioskodawcę – patrz 3.3.1.2 - nie powinna być uwzględniona), jednakże biorąc pod uwagę inne publikacje uwzględnione w AKL przez Wnioskodawcę, w których nie została podana postać ani dawka CYS (np. *Greco 2010*, *Vaisbich 2010*, *Gahl 2007*) postanowiono włączyć w.w. publikacje do AWA. Ich omówienie znajduje się w tabelach poniżej. Do erraty do badania *Langman 2013* nie udało się uzyskać dostępu.

### Charakterystyka badania *Langman 2013* (abstrakt konferencyjny)

Tabela 7. Charakterystyka badania *Langman 2013*

Charakterystyka badania		Langman 2013
Metodyka	Rodzaj badania	otwarte kontrolne badanie prospektywne
	Randomizacja	b.d.
	Zaślepienie	b.d.
	Hipoteza badawcza	b.d.
Cel		Ocena wpływu dwuwinianu cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu na otrzymanie optymalnego stężenia cystyny w leukocytach, natywnej funkcji nerek, wzrostu i wpływu na jakość życia.
Interwencja		Dwuwinian cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu w dawce zwiększanej

Charakterystyka badania	Langman 2013
	odpowiednio do stężenia cystyny w leukocytach, podawany co 12 godzin/2x dziennie
Charakterystyka populacji	4040 pacjentów z nefropatyczną cystynozą, uprzednio leczonych Cystagonem, z natywnymi nerkami i EGFR >30. Pacjenci w średnim wieku ~12 lat, wzrostem wg wskaźnika z-score równym -1,15 i EGFR 62 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Rodzaje oraz sposób oceniania punktów końcowych	<p>Badania kontrolne przewidziane przez pierwsze pół roku co miesiąc, a następnie co kwartał. Określono stężenie cystyny w leukocytach i jej związek ze stężeniem CYS w osoczu 30 minut po podaniu CYS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik z-score dla oceny wzrostu;</li> <li>• jakość życia mierzona metodą Peds QLTM;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE).</li> </ul>
Wyniki	<p>Po 20 mies. badania, średnie stężenie cystyny w leukocytach utrzymano pod kontrolą (1 nmol połowicznej cystyny/mg białka) we wszystkich punktach pomiarowych i obniżało się (p&lt;0,05). Zostało to osiągnięte poprzez średnią redukcję dawki dwuwinianu cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu z 43,56 do 38,78 mg/kg m.c./dobę.</p> <p>Stężenie CYS w osoczu pół godziny po podaniu CYS określono na poziomie &gt;0,1 mg/l, 98,5% leukocytów, w których dokonano pomiaru cystyny miało &lt;1 nmol połowicznej cystyny/mg białka EGFR i wzrost mierzony wskaźnikiem z-score pozostały bez zmian</p> <p>Pacjenci w całkowitej i socjalnej subskali oceniającej jakość życia wykazywali jego wzrost (p&lt;0,05) i mieli podwyższone wyniki we wszystkich subskalach kwestionariusza.</p> <p>TEATE uległo zmniejszeniu z 0,15 do 0,08 zdarzenia/os./mies. przez 20 mies. (p&lt;0,05) i nie wystąpiły żadne nowe działania niepożądane.</p>

### Charakterystyka badania *Ariceta 2013* (abstrakt konferencyjny)

Tabela 8. Charakterystyka badania *Ariceta 2013*

Charakterystyka badania	Ariceta 2013				
Metodyka	Rodzaj badania	b.d.			
	Randomizacja	b.d.			
	Zaślepienie	b.d.			
	Hipoteza badawcza	b.d.			
Cel	Porównanie dwóch subpopulacji pacjentów z cystynozą wczesnodziecięcą zdiagnozowanych przed i po 1980 r.				
Interwencja	CYS (brak dawki)				
Charakterystyka populacji	30 osób (M=10; K=20) z 26 rodzin w wieku 40,5 ± 5,7 lat (diagnoza przed 1980 r. n=16) oraz w wieku 12 lat (9-19,8) diagnoza po 1980 r.; n=14. Wiek diagnozy 1,4±1,3 lat; Me=1 (1-2) vs 1,48±2,4 lat; Me= 1[1-2] (NS). Follow-up (lata): 18,5 (6,8-29,3) vs 11 (8,0-18,8) (p>0,09).				
Rodzaje oraz sposób oceniania punktów końcowych	b.d.				
Wyniki	Parametr	Populacja zdiagnozowana przed 1980 (n=16)		Populacja zdiagnozowana po 1980 (n=14)	
		Przed terapią	Ostatnia wizyta	Przed terapią	Ostatnia wizyta

Charakterystyka badania	Ariceta 2013			
Masa ciała wg wskaźnika z-score	-3 [-3,5; -2,6]	-2,4 [-2,5; -1,76]	-2,1 [-2,92; -1,38]	-0,8 [-1,6; -0,3]
Wzrost	-3,2 [-4,9;-1,3]	-4,9 [-5,5; - 3,9]	-1,9 [-2,6; -1,65]	-1,4 [-2,4; -1]
Wiek rozpoczęcia leczenia CYS	nieznany	-	1 [1-4,7] lat	-
Stężenie cystyny (nmol połowicznej- cystyny/mg białka)	nieznane	-	5,6 [2,5-7,6]	-
Dializy	12/16 (75%) w czasie 10,5 ± 3,6 lat		1/14 (7%) w czasie 11 lat	
Utrata wzroku	12.5%)		1/14	
Miopatia	7%		3/14	
Utrata pacjentów	11/16 (69%)		0/14	

Wnioski autorów badania: w grupie pacjentów leczonych CYS poprawie uległy parametry dotyczące nerek i innych życiowych. Bez zmian pozostały: opóźnienie wzrostu, zaangażowanie narządów, w tym krańcowej niewydolności nerek.

### Charakterystyka badania *Sadek 2013*

Tabela 9. Charakterystyka badania *Sadek 2013*

Charakterystyka badania	Sadek 2013				
Metodyka	Rodzaj badania	Opis przypadków			
	Randomizacja	nie			
	Zaślepienie	nie			
	Hipoteza badawcza	n.d.			
Cel	n.d.				
Interwencja	CYS				
Charakterystyka populacji	4 pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną				
Rodzaje oraz sposób oceniania punktów końcowych	b.d., porównano różne wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w momencie przyjęcia do szpitala i w czasie terapii CYS				
Wyniki*	Pacjent	Poziom kreatyniny przed leczeniem	Poziom kreatyniny w czasie leczenia (mmol/l)	Poziom cystyny w leukocytach przed leczeniem (nmol/hemicystyny/mg białka)	Poziom cystyny w leukocytach po leczeniu (nmol/hemicystyny/mg białka)
	1	55 mmol/l	150 µmol/l	3,9	1,9

Charakterystyka badania	Sadek 2013				
		2	38 µmol/l	55 µmol/l	2,7
	3	50 µmol/l	75 µmol/l	3,5	1,5
	4	56 µmol/l	-	5,7	-

\*Przedstawiono wyłącznie te parametry, które zostały wybrane przez Wnioskodawcę jako istotne dla oceny wniosku

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	pacjenci z postacią wczesno dziecącą cystynozy nefropatycznej	populacja niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego np. pacjenci z cystynozą późną (pozanerkową)	brak uwag
<b>Interwencja</b>	cysteamina (postaci chemiczne: dwuwinian merkaptaminy, chlorowodorek cysteaminy, fosfocysteamina) podawania doustnie w 4 dobowych dawkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka lub sposób podawania leku (cysteamina) niezgodna ze wskazaniem,</li> <li>cysteamina podawana w postaci czystej</li> </ul>	prawidłowo wykazano biorównoważność postaci cysteaminy: dwuwinianu, chlorowodoru i fosfocysteaminy, chociaż wyszukiwaniem objęto także inne postaci jak np. maleinian, sulfonian i nie podano informacji w niektórych włączonych publikacjach o zastosowanej postaci cysteaminy
<b>Komparatory</b>	brak ograniczeń		brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie cystyny w leukocytach,                             <ul style="list-style-type: none"> <li>klirens kreatyniny,</li> </ul> </li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy krwi,                             <ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul> </li> </ul>	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii;	nie wykazano związku surogatów z punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym; wybór surogatów uzasadniono w oparciu o konsultację z ekspertem medycznym
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania <i>head-to-head</i> z grupami równoległymi;</li> <li>w przypadku braku badań typu <i>head-to-head</i> włączeniu do przeglądu podlegały badania bez grupy kontrolnej, opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków, w których zastosowano ocenianą interwencję (cysteamina)</li> </ul>	badania wtórne	brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	język publikacji: polski, angielski, niemiecki oraz francuski	nieadekwatny sposób przedstawienia danych	zgodnie z wytycznymi AOTM



### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją występujące w postaci abstraktu, 9 badań nierandomizowanych dotyczących oceny skuteczności klinicznej cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej i 5 opisów przypadków.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Poniżej przedstawiono interpretację współczynnika z-score:

- Współczynnik z-score jest miarą odległości danej obserwacji od wartości średniej, wyrażoną w odchyleniach standardowych.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie randomizowane</b>				
<p><b>Clark 1992*</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>*publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Randomizacja: brak opisu</p> <p>Zaślepienie: brak danych</p> <p>Cel: wykazanie biorównoważności dwóch dawek</p>	<p>dwie dawki (1,30 g/m<sup>2</sup>/dobę i 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych</p> <p>Liczność grup: brak danych, podano informacje o przeanalizowaniu danych zgromadzonych od 95 pacjentów</p> <p>Dzieci z cystynozą nefropatyczną. Średni wiek pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii wynosił 28,1 miesiący (SD = 2,1)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> brak danych</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Ocenianymi punktami końcowymi były klirens kreatyniny (wyrażony jako: wzrost [cm] x 0,55 / stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]) oraz parametr wzrostu HSS (ang. <i>Height Standardization Score</i>).</p>
<b>Badania nierandomizowane</b>				
<p><b>Gahl 1987</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty: March of Dimens-Birth Defects Foundation, National Institute for Orphan Drugs, General Clinical Research Centre Grants</p>	<p>Badanie historyczne z grupą kontrolną</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Grupa badana: chlorowodorek cysteaminy podawany co 6 godzin w początkowej dawce dobowej równej 10 mg/kg masy ciała. Średnia dawka wynosiła 51,3 (SD = 7,2) mg/kg/dzień (zakres: 33,5 – 66,4). Jeden chory otrzymywał 85,5 mg/kg chlorowodoru cysteaminy na dobę, co stanowiło najwyższą dawkę leku stosowaną w opisywanym eksperymencie. Pacjent poddawany był tej terapii przez ponad 10 miesięcy, podczas których nie wystąpiły u niego działania niepożądane.</p> <p>Grupa kontrolna: kwas askorbinowy lub placebo</p>	<p>93 dzieci z cystynozą nefropatyczną. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów z cystynozą leczonych w latach 1976 -1978 przez ponad 28 miesięcy kwasem askorbinowym lub placebo.</p> <p>Średni wiek pacjentów przyjmujących cysteaminę w momencie rozpoczęcia badania wyniósł 3,89 lat (SD = 0,25), a dzieci z grupy kontrolnej 4,05 lat (SD = 0,26).</p> <p>Średni wiek pacjentów przyjmujących cysteaminę w momencie zakończenia badania wyniósł 6,79 lat (SD = 0,27), a dzieci z grupy kontrolnej 5,40 lat (SD = 0,28).</p> <p>Średni wzrost pacjentów przyjmujących cysteaminę w chwili rozpoczęcia badania wyniósł 83,3 cm (SD=1,2 cm), pacjentów z grupy kontrolnej przyjmującej placebo - 84,8 (SD=1,8) ; przyjmującej kwas askorbinowy - 84,3 (SD=1,5).</p> <p>Średni poziom cystyny w leukocytach oznaczony u wszystkich pacjentów wyniósł 9,3 nmol połowicznej cystyny /mg białka (norma &lt;0,2).</p> <p>Z badania wykluczono pacjentów, u których poziom kreatyniny w surowicy w chwili kwalifikacji do eksperymentu był wyższy niż 4 mg/dl oraz tych, którzy podczas trwania eksperymentu zostali poddani tylko jednemu badaniu kontrolnemu. Pacjentów, którzy wymagali hemodializy lub transplantacji, nie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klirens kreatyniny;</li> <li>• poziom cystyny w leukocytach ;</li> <li>• parametr wzrostu ;</li> <li>• zgony ;</li> <li>• wycofanie z leczenia</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Markello 1993</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie prospektywne, w którym uczestniczyli pacjenci National Institutes of Health w latach 1960-1992</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaslepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Włączonych do badania pacjentów przydzielono do trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•grupa A - pacjenci nie leczeni CYS (N=27),</li> <li>• grupa B - pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r. ż. lub przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>); mediana stężenia cystyny w leukocytach w tej grupie była równa &gt;2 nmol połowicznej cystyny /mg białka przy średnim czasie trwania terapii cysteaminą równym 4,5 lat (N=32),</li> <li>•grupa C - pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2 r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i>; mediana stężenia cystyny w leukocytach w tej grupie wynosiła ≤2 nmol połowicznej cystyny /mg białka przy średnim czasie trwania leczenia = 7,1 lat (N=17).</li> </ul> <p>W 1978 roku cysteaminę podawano w postaci chlorowodoru cysteaminy w dawce 50 mg czystej cysteaminy/ml, a następnie do 1987 roku dawka wynosiła od 50 do 60 mg czystej postaci cysteaminy/kg/dobę. Po 1987 roku pacjentom zaczęto podawać lek w dwóch postaciach chemicznych do wyboru (chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy) w dawce 1,3 lub 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.</p>	<p>tolerowali cysteaminy albo naruszali protokół wycofano badania.</p> <p>76 dzieci z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą, u których oceniono klirens kreatyniny w latach od 1960 do 1992.</p> <p>Dzieci, u których pomiaru stężenia kreatyniny nie wykonano przynajmniej dwa razy, wykluczono z badania. Pacjentów zdiagnozowano na podstawie poziomu cystyny w komórkach pobranych metodą biopsji tkanek, występowania kryształków cystyny w rogówce oka (przy użyciu lampy szczelinowej) lub poziomu cystyny w leukocytach. W przypadku, gdy pacjent był nieletni członkowie rodziny wyrażali pisemną zgodę na ich udział w badaniu. Wizyty w ośrodku, w którym dzieci były leczone, odbywały się co 4-6 miesięcy.</p> <p>Średni wiek diagnozy w latach w grupie A wyniósł 2,2 lat (SD=2,1), w grupie B - 2,4 lat (SD=1,5), w grupie C 1,0 rok (SD=0,5).</p> <p>Średni wiek rozpoczęcia leczenia cysteaminą w grupie B wyniósł 4,3 lat (SD=2,2), w grupie C - 1,2 lat (SD=0,5), dla grupy A b.d.</p> <p>Średnie stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka) w grupie A wyniosło 8,8 (SD=5,5), w grupie B 1,7 (SD=2,1), a w grupie C - 1,1 (SD=0,7).</p> <p>Średnie stężenie kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (mg/dl) w grupie A wyniosło 7,8 (SD=3,4), w grupie B - 4,5 (SD=1,9), w grupie C - 0,95 (średnia SD=0,35).</p> <p>Średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w grupie A wyniósł 8,0 (SD=4,8), w grupie B - 12,4 (SD=7,7), w grupie C - 57 (średnia SD=20).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klirens kreatyniny;</li> <li>• średnie stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny;</li> <li>• przewidywany wiek pacjentów, w którym dojdzie do niewydolności nerek</li> </ul>
<p><b>Theodoropoulos 1993</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Seria 36 przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaslepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Cysteamina była podawana w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy w dawce od 23 do 50 mg/kg w przeliczeniu na wolną zasadę, cztery razy na dobę (średnia dawka cysteaminy wynosiła 38 mg/kg/dobę). Średni czas trwania leczenia cysteaminą wynosił 5 lat.</p>	<p>Eksperymentem objęto łącznie 36 dorosłych pacjentów (23 mężczyzn oraz 13 kobiet) z cystynozą nefropatyczną po transplantacji nerki. Średni wiek diagnozy choroby wynosił 3 lata i 2 miesiące (zakres: 3-6 lat), przy czym pierwszy przeszczep nerki był wykonywany średnio w 12 roku życia. Dodatkowo, autorzy badania zaznaczyli, iż 17 pacjentów wymagało drugiej transplantacji nerki, a 3 z nich trzeciej. Pięciu chorych wymagało dializ po drugiej transplantacji nerki, a 3 po trzeciej. Wskaźnik biochemiczny (stężenie cystyny w leukocytach) przed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>);</li> <li>• zgony;</li> <li>• przeżycie przeszczepu po transplantacji;</li> <li>• pozanerkowe objawy kliniczne choroby (zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>leczeniem CYS u wszystkich pacjentów był podwyższony. Średnie stężenie cystyny w krwinkach białych przed terapią CYS wynosiło 9,7 nmol połowicznej cystyny /mg białka. Leczenie CYS otrzymywało tylko 11 pacjentów. W przypadku pacjenta numer 26 terapia lekiem trwała 11 lat (między 5 a 12 r.ż. oraz między 15 a 18 r.ż). Pozostałych 10 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres od 2 do 6 lat.</p> <p>Średnia wieku w momencie ostatniego przyjęcia do szpitala wynosiła 23 lata; 1 mies. (SD=4 lata; 3 mies.). Średnia wieku w momencie diagnozy wynosiła 3 lata; 2 mies. (SD=3 lata;6 mies.). Średnia wieku w momencie pierwszej transplantacji wynosiła 12 lat (SD=3 lata).</p> <p>Średni wzrost 144 cm (SD=11); średnia masa ciała – 44 kg (SD=11); średni wiek kostny - 16 lat (SD=2); średni czas trwania leczenia CYS – 5 lat (SD=3); średnie stężenie CYS w leukocytach przed leczeniem (w nmol połowicznej cystyny) - 9,7 (SD=4,1); po leczeniu – 1,8 (SD= 0,9).</p> <p>Pacjenci włączani do badania byli diagnozowani na podstawie poziomu cystyny w leukocytach, występowania kryształków cystyny w rogówce lub biopsji. Wszyscy chorzy zostali skierowani z Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH).</p>	<p>układu mięśniowego i zaburzenia połykania);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostrość wzroku;</li> <li>• status zawodowy/społeczny</li> </ul>
<p><b>Kimonis 1995</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie retrospektywne</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaslepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano, analizowano wpływ cysteaminy podawanej w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy na wzrost ciała u pacjentów z cystynozą</p>	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteaminę w dawce 1,3 - 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.</p>	<p>101 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 36 lat, których przydzielono do trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa A - pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed 2 r.ż. z poziomem cystyny w leukocytach &lt;2 nmol połowicznej cystyny/mg białka (N=28; K=14; M=14);</li> <li>• grupa B - pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>) z poziomem cysteaminy &gt;2 nmol połowicznej cystyny /mg białka (N=26; K=11; M=15),</li> <li>• grupa C - pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po 5 r.ż (N=47; K=22; M=25).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost pacjentów wyrażony za pomocą wskaźnika z-score;</li> <li>• ocena czynności tarczycy [zastosowanie lewoskrętnej L-tyroksyny (LT4)];</li> <li>• ocena wieku kostnego.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	nefropatyczną		<p>Mediana stężenia cystyny w leukocytach, w nmol połowicznej cystyny/mg białka w grupie A wyniosła 1,0 (zakres 0,4-3,0), w grupie B - 2,6 (zakres 0,3-12,6), w grupie C 2,4 (zakres 0,4-13,7).</p> <p>Średnie stężenie tyroksyny, w nmol/L, w grupie A wyniosło 100 (zakres 51-149), w grupie B - 106 (zakres 69-165), a w grupie C - 100 (zakres 30-207).</p> <p>Średnie stężenie wolnej tyroksyny, w pmol/L w grupie A wyniosło 18 (zakres 9- 23), w grupie B - 19 (zakres 10-24), w grupie C - 21 (zakres 6-46).</p> <p>Średnie stężenie tyreotropiny, w mU/L w grupie A wyniosło 3,9 (zakres 0,9-9,1), w grupie B - 4,3 (zakres 0,5-17,0), w grupie C mediana stężenia wyniosła 4,7 (zakres 0,1-671).</p> <p>Dane na temat pacjentów zostały zebrane z protokołów NICHHD (<i>National Institute of Child Health and Human Development's</i>), które obejmowały okres między 1978 a 1994 rokiem.</p>	
<p><b>van't Hoff 1995</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Children Nationwide Medical Research whilst At Guy's Hospital and by Kidney Research Aid Fund at the Institute of Child Health</p>	<p>Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p> <p>Cel: ocena skuteczności CYS podawanej w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą</p>	<p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu zastosowano chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteaminę.</p> <p>Średnia dawka CYS wyniosła 33 mg/kg/dobę natomiast średnia dawka fosfocysteaminy wyniosła 84 mg/kg/dobę (dawka równoważna do 37 mg CYS/kg/dobę).</p>	<p>W eksperymencie wzięło udział 59 pacjentów (K=30, M=29), których zidentyfikowano na podstawie ankiet rozesłanych do lekarzy pediatrów leczących dzieci z chorobami nerek w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii. Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci bez przeszczepu nerki (grupa A; n=44),</li> <li>• pacjenci po przeszczepie nerki (grupa B; n=15).</li> </ul> <p>76% populacji stanowiła rasa Kaukaska a 20% rasa Azjatycka.</p> <p>U pacjentów najczęściej diagnozowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie kryształków cystyny w rogówce oka (45%)</li> <li>• podwyższony poziom cystyny w leukocytach (69%).</li> </ul> <p>44 chorych stanowiło grupę pacjentów leczonych cysteaminą bez przeszczepu nerki, natomiast 15 było po transplantacji i rozpoczynało leczenie cysteaminą. Mediana wieku pacjenta w momencie diagnozy choroby wynosiła 1,6 lata, przy czym mediana wieku rozpoczęcia leczenia cysteaminą była równa 3,2 lata. Spośród 51 pacjentów u 48 z nich objawy cystynozy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• stężenie kreatyniny;</li> <li>• parametr wzrostu;</li> <li>• zgony;</li> <li>• wycofanie z leczenia.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>rozwijały się przed 3 r.ż., natomiast u pozostałych trzech chorych w wieku 3,5, 12,5 oraz 14,7 lat. Odnotowano, że 29 pacjentów było leczonych chlorowodorkiem cysteaminy, a 30 fosfocysteamina, przy czym 22 pacjentów rozpoczęło leczenie przez 2 r.ż.</p>	
<p><b>Gahl 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the Intramural Research Programs of the National Human Genome Research Institute and the National Institute of Child Health and Human Development.</p>	<p>Seria przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>W oparciu o informacje zawarte w badaniu, autorzy AKL założyli, że cysteaminę stosowano zgodnie z zaleceniami FDA z 1994 roku - dawka leku wyniosła od 60 do 90 mg/kg (1,3 - 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę), co 6 godzin.</p>	<p>100 dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną w wieku od 18 do 45 r.ż. Po przeszczepie nerki było 92 badanych pacjentów. Ze względu na czas trwania leczenia cysteamina chorych przydzielono do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni ≥ 8 lat</li> <li>• pacjenci leczeni &lt; 8 lat.</li> </ul> <p>Choroba była diagnozowana na podstawie występowania kryształków cystyny w rogówce oraz stężenia cystyny w leukocytach większego niż 3 nmol połowicznej cystyny /mg białka. Zmniejszenie cystyny było wyrażone poziomem cystyny w leukocytach poniżej 2,5 nmol połowicznej cystyny /mg białka po 5 do 6 godzin po otrzymaniu doustnie cysteaminy.</p> <p>Średnia wieku pacjentów włączonych do analizy wyniosła 26,2 lata (SD = 6,5). Stadium dojrzałości płciowej zostało oceniane przy użyciu skali Tannera u 44 chorych (1 pacjent osiągnął I stadium rozwoju, 2 - II stadium rozwoju, 6 - III stadium rozwoju, 21 - IV stadium rozwoju oraz 14 -V stadium rozwoju). Poziom cystyny w leukocytach został oceniony u 32 pacjentów, którzy nie stosowali leczenia cysteamina. Średni poziom analizowanego parametru u tych chorych wynosił 8,3 nmol połowicznej cystyny mg/białka. 92 pacjentów było po przeszczepie nerki w tym u większości z nich wykonano więcej niż 1 transplantację nerki. Średnia wieku chorego, u którego wykonano pierwszy przeszczep nerki wyniosła 12,3 lat (SD = 4,2). Ponadto, u 44 chorych dokonano 2 transplantacji nerki. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi wyniosło 125 μmol/L (1,4 mg/dL). Najczęstszymi powikłaniami cystynozy zaobserwowanymi u pacjentów były niedoczynność tarczycy (75%), hypogonadyzm (74% u mężczyzn), zaburzenia układu oddechowego (69%) oraz zaburzenia połykania (60%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost;</li> <li>• masa ciała;</li> <li>• czas wykonania przeszczepu nerki;</li> <li>• poziom cholesterolu;</li> <li>• powikłania;</li> <li>• zgony</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Vaisbich 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania z zewnątrz</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Pacjenci otrzymywali CYS w dawce 60 - 90 mg/kg/dobę. W ostatnim roku obserwacji (2007) lek przyjmowało 81/102 pacjentów, z czego 20 dzieci rozpoczęło terapię przed 2 rokiem życia.</p> <p>Ponadto, chorzy przyjmowali fosforany, wodorowęglan sodu, cytrynian potasu, chlorek potasu oraz wapń, magnez, kalcytriol, a w razie konieczności także inne leki.</p>	<p>102 pacjentów, u których po roku 1999 zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną. Pacjentów przydzielono do trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•grupa I – wszyscy pacjenci (n=102),</li> <li>•grupa II – pacjenci, którzy rozpoczęli terapię CYS w wieku poniżej 2 roku życia (n=20),</li> <li>•grupa III – grupa historyczna; pacjenci, którzy nie byli leczeni CYS przed rokiem 1998 (n=18) (wszyscy pacjenci z tej grupy zostali włączeni do grupy I).</li> </ul> <p>Średni wiek w momencie oceny wyników wszystkich pacjentów wynosił 11,5 (SD = 6,2) lata, a średni ich wiek w chwili diagnozy 4,58 (SD = 4,08) lat. Dwudziestu trzech pacjentów ze 102 (22,5%) miało prawidłową czynność nerek, 26/102 poddawano dializie, a 34/102 otrzymało przeszczep nerki. Najczęściej występującym pozanerkowym objawem klinicznym cystynozy była niedoczynność tarczycy odnotowana u 63 (61,7%) pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom cystyny w leukocytach;</li> <li>• ocena wzrostu masy ciała;</li> <li>• zgony</li> </ul>
<p><b>Greco 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>CYS w średniej dawce 53,5 mg/kg (SD ± 17,8) lub 1,35 g/m<sup>2</sup> (SD ± 0,49).</p> <p>Dodatkowe leczenie farmakologiczne zastosowano u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 osób – inhibitorzy konwertazy angiotensyny;</li> <li>• 11 osób – rekombinowany ludzki czynnik wzrostu;</li> <li>• 10 osób – indometacyna;</li> <li>• 13 osób – tyroksyna;</li> <li>• 4 osoby – insulina;</li> <li>• 4 osoby – enzymy trzustkowe.</li> </ul>	<p>23 (K=11; M=12) pacjentów z rozpoznaniem cystynozy nefropatycznej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 roku (zakres: 6,3- 27,8 lat).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena wpływu leczenia na czynność nerek;</li> <li>• ocena wpływu leczenia na wzrastanie;</li> <li>• pozanerkowe powikłania cystynozy</li> </ul>
<p><b>Brodin-Sartorius 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>W publikacji nie uwzględniono informacji na temat dawkowania CYS. U 28 osób zastosowano terapię hormonami wzrostu.</p>	<p>Charakterystyka ogólna populacji w badaniu: 86 dorosłych pacjentów (K=42; M=44) w wieku od 15,2 do 50,1 lat (mediana 25,9 lat), u których rozpoznanie choroby nastąpiło pomiędzy 0,5 a 11,6 r.ż. (mediana 1,5 r.ż.). Wszyscy pacjenci mieli zespół Fanconiego (86 osób). Średni wzrost dorosłych kobiet wyniósł 142,1cm (zakres 105-164), średni wzrost dorosłych mężczyzn wyniósł 152,1cm (zakres 129-177).</p> <p>Charakterystyka osób leczonych CYS 75 osób z 86 (86%) otrzymywało CYS. Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wyniósł 9,9 lat (zakres 0,9-38,6). Mediana czasu trwania terapii wyniosła 17,4 lat (zakres 0,9-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• stopień dyscypliny terapeutycznej;</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek (ESRD);</li> <li>• niedoczynność tarczycy;</li> <li>• cukrzyca;</li> <li>• zaburzenia nerwowo-mięśniowe;</li> <li>• zgony;</li> <li>• funkcjonowanie szkolne i społeczne;</li> <li>• korelacja genotyp-fenotyp</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			28,4). 48 osób u których rozpoczęto leczenie CYS miało mniej niż 8 lat, 1 osoba była w wieku 8-15 lat a 27 osób było w wieku 25 lat.	
<b>Opisy przypadków</b>				
<p><b>Proesmans 1987</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Opis 3 przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p> <p>Cel badania: ocena funkcjonowania oraz parametru wzrostu w trakcie leczenia cysteaminą.</p>	<p>Cysteamina (chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteamina) podawana była doustnie w postaci syropu w dawce 60 mg/kg na dobę.</p> <p>1 przypadek Rozpoczęcie terapii chlorowodorkiem cysteaminy w wieku 3 lat i 3 miesiące W wieku 4 lat i 7 miesięcy zostaje wprowadzona terapia fosfocysteaminą W wieku 10 lat zredukowano dawkę fosfocysteaminy z powodu nagłego spadku stężenia fosforanu</p> <p>2 przypadek Początkowe leczenie indometacyną w dawce 2,5 mg/kg/d, która została zredukowana po 3 miesiącach gdy poziom stężenia kreatyniny wzrósł do 2,4 ml/dl. W wieku 2 lat i 10 miesięcy pacjent rozpoczął leczenie fosfocysteaminą w dawce 20 mg/kg/d. Następnie dawkę zwiększono do 60 mg/mg/kg. Po 5 latach leczenia stężenie kreatyniny osiągnęło wartość 3,4 mg/dl.</p> <p>3 przypadek W wieku 3 lat i 4 miesiące pacjenta poddano leczeniu chlorowodorkiem cysteaminy. Po okresie 1 roku została u niego wprowadzona terapia fosfocysteaminą. W wieku 9 lat i 2 miesiące zaprzestano terapii ze względu na wysoki poziom stężenia fosforanu. Trzy miesiące później rozpoczęto u pacjenta hemodializę.</p>	<p>3 dzieci z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą przez okres przynajmniej 6 lat.</p>	<p>Nie zdefiniowano/nie dotyczy</p>
<p><b>Reznik 1991</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Opis 3 przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteamina w dawce 1,3 g/m<sup>2</sup>/dobę lub 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.</p>	<p>3 pacjentów z cystynozą nefropatyczną poddanych terapii preparatami cysteaminy w pierwszych trzech tygodniach życia.</p> <p>Średni poziom cystyny w leukocytach podczas terapii, w nmol połowicznej cystyny/mg białka wyniósł u 1 pacjenta - 0,62 (SD=0,06), u drugiego - 0,25 (SD=0,10), u trzeciego - 0,91 (SD=0,45) .</p>	<p>Nie zdefiniowano/nie dotyczy</p>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kleta 2004</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Opis 2 przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Doustne formy CYS: <u>1 przypadek:</u> fosfocysteamina 60 mg (wolnej zasady)/kg m.c./dobę co 6 godz od 20 mies. życia., a od 14 r.ż. dwuwinian cysteaminy w dawce 34 mg/kg/dobę (450 mg co 6 godzin); <u>2 przypadek:</u> fosfocysteamina 82 mg (wolnej zasady)/kg m.c./dobę co 6 godzin. od 10 tyg. życia a następnie od ok. 8 r.ż. dwuwinian cysteaminy w dawce 40 mg/kg/dobę (350 mg co 6 godzin).</p>	<p>2 pacjentów (rodzeństwo) z cystynozą nefropatyczną.</p>	<p>Podczas trwającej kilka lat obserwacji analizowano m.in. zmiany stężenia cystyny w leukocytach, kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.</p>
<p><b>DaSilva 1985</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Opis 2 przypadków</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Względem pacjentów zastosowano różne schematy postępowania (<u>pacjent nr 1</u>- brak leczenia cysteaminą, <u>pacjent nr 2</u> – leczony chlorowodorkiem cysteaminy w dawce 50 mg/kg m.c/3xdobę. od 1 mies. życia).</p>	<p>Rodzeństwo (dwóch braci), u których zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną.</p>	<p>Nie zdefiniowano/nie dotyczy</p>
<p><b>Midgley 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Opis 1 przypadku</p> <p>Randomizacja: nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: nie dotyczy</p> <p>Hipoteza badawcza: nie zdefiniowano</p>	<p>Cysteamina (nie podano dawki) podawana po przeszczepie nerki w wieku 53 lat.</p>	<p>55-letni mężczyzny, u którego w wieku 9 lat rozpoznano młodzieńczą postać cystynozy nefropatycznej spowodowaną homozygotyczną, nietypową mutacją o typie delecji genu CTNS.</p>	<p>Nie zdefiniowano/nie dotyczy</p>

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria włączenia, z uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT). W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności wzięto pod uwagę badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne i opisy przypadków).

Badania przeprowadzone bez randomizacji opisano za pomocą skali GRADE.

Jeżeli ocena wiarygodności w oparciu o odpowiednie skale lub kwestionariusze nie była możliwa do przeprowadzenia, autorzy AKL opisowo przedstawili ocenę jakości danych.

Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono także poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w [REDACTED]

Według klasyfikacji doniesień naukowych próba kliniczna *Clark 1992* jest badaniem eksperymentalnym podtyp IIA. Ze względu na fakt, iż badanie to jest dostępne wyłącznie w postaci abstraktu ocena wiarygodności w.w. próby klinicznej w skali Jadad nie była możliwa do przeprowadzenia. Według opinii autorów AKL następujące badania kliniczne *Gahl 1987*, *Markello 1993*, *Kimonis 1995*, *van't Hoff 1995*, *Vaisbich 2010*, *Greco 2010*, *Brodin-Sartorius 2011* włączone do analizy głównej są badaniami opisowymi podtyp IVC. Próby kliniczne *Theodoropoulos 1993* i *Gahl 2007* sklasyfikowano jako IVA.

#### Ograniczenia analizy klinicznej wg Wnioskodawcy:

- „Niniejszy raport stanowi opracowanie jakościowe wyników zawartych w opisach pojedynczych przypadków, jak i serii przypadków z wykorzystaniem preparatów cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Do analizy głównej raportu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dostępne jedynie w postaci abstraktu (*Clark 1992*). Dostępność badania w formie abstraktu uniemożliwiła dokonanie oceny jego wiarygodności. Było to jednak jedyne badanie randomizowane dotyczące omawianego problemu medycznego odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania i dlatego zdecydowano się uwzględnić je w niniejszym opracowaniu.”

- „Preparat Cystagon dostępny jest w formie kapsułek przyjmowanych doustnie. Z tego powodu z analizy głównej wykluczono wszystkie próby kliniczne, które oceniały cysteaminę podawaną inaczej niż doustnie co 6 godzin tj. dożylnie czy doodbytniczo. Dodatkowo, ze względu na biorównoważność trzech postaci chemicznych cysteaminy tj. chlorowoderek cysteaminy, fosfocysteamina i dwuwinian merkaptaminy, do niniejszego raportu nie włączono badań, w których substancją leczniczą zastosowaną w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną była „czysta” cysteamina (*free-base*).”
- „W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań typu *head to head*, w których oceniano efektywność kliniczną cysteaminy z inną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Biorąc pod uwagę specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego, wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz wyniki analizy systematycznego wyszukiwania publikacji należy wnioskować, iż terapia cysteaminą jest jedyną aktywną formą leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W związku z powyższym autorzy przeglądu nie przeprowadzili systematycznego wyszukiwania publikacji dla technologii opcjonalnej dla cysteaminy.”
- „Do raportu włączono opisy pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych.”

**Uwagi AOTM:** W skali GRADE oceniono w większości badań jako „średnią” jakość danych odnoszących się do punktów końcowych. Ze względu na jakość badań nie był możliwy szczegółowy opis metodyki badań nierandomizowanych, metod zaślepienia, przydziału do grup, hipotez badawczych, przyczyn wykluczenia pacjentów z toku badań.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była szczątkowa; wyniki badań przedstawiono wyłącznie w tabelach. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników (metaanalizy).

#### Ograniczenia wyników wg Wnioskodawcy:

- „Ze względu na rodzaj odnalezionych badań klinicznych należy mieć na uwadze, że dane dotyczące pacjentów mogą być niekompletne, przez co ich synteza utrudniona. Ograniczenie analizy wynika z faktu, że opisy przypadków i serii przypadków dotyczą oceny przeprowadzonego leczenia bez zaślepienia, co prowadzi do zwiększenia ryzyka błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji (*performance bias*) oraz błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych (*detection bias*) (...). Warto mieć także na uwadze, że zebranie wszystkich informacji na temat zastosowania cysteaminy w analizowanym wskazaniu terapeutycznym może być obarczone błędem publikacji (*publication bias*), co wynika z rzadkości omawianej jednostki chorobowej i słabo rozwiniętych jej metod diagnostycznych w niektórych krajach.”

- „Łącznie z nierandomizowanych prób klinicznych przeanalizowano wyniki ponad 750 pacjentów, przy czym nie można wykluczyć, że część opisanych przypadków została uwzględniona kilkakrotnie w różnych opracowaniach (pojedynczych oraz zbiorczych) lub w odmiennych momentach czasowych (zaraz po postawieniu diagnozy lub z biegiem choroby).”
- „Populację pacjentów włączonych do badań ujętych w niniejszym raporcie stanowiły nie tylko dzieci, ale i osoby dorosłe. W badaniach *Theodoropoulos 1993* i *Gahl 2007* populację analizowanych pacjentów stanowiły jedynie osoby dorosłe, a u *Kimonis 1995* zarówno dorośli, jak i dzieci, przed i po przeszczepie nerki. Były to jednak eksperymenty retrospektywne, dlatego założono, że chorzy tam analizowani zostali zdiagnozowani w wieku wczesno dziecęcym.”
- „W długoterminowych badaniach *Greco 2010* oraz *Brodin-Sartorius 2011* uczestniczyli zarówno dzieci, jak również dorośli pacjenci. Średni wiek w momencie diagnozy choroby wynosił odpowiednio 21 miesięcy w badaniu *Greco 2010* oraz 2,2 roku w badaniu *Brodin-Sartorius 2011*.”
- „Za ograniczenie wyników uznać można różne sposoby wyrażania zmian wzrostu pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszego raportu.”
- „W badaniu *Gahl 1987* tempo wzrostu wyrażono w procentach, u *Markello 1993* i *Kleta 2004* w percentylach, a u *Proesmans 1987* – odchylenia standardowego (SD). W badaniu *Gahl 2007* nie podano informacji na temat postaci chemicznej cysteaminy oraz dawki leku zastosowanej w leczeniu pacjentów. Autorzy badania *Brodin-Sartorius 2011* nie przedstawili informacji na temat dawkowania leku.”
- „Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji przedstawiono w sposób opisowy.”

#### Uwagi AOTM:

- W jednym z badań nierandomizowanych - *van't Hoff 1995* - 76% populacji stanowiła rasa Kaukaska, a 20% rasa Azjatycka, co stanowi problem w odniesieniu wyników do populacji Polski.
- W przypadku badań nierandomizowanych zidentyfikowano następujące ograniczenia dla badań: *Gahl 2007*, *Vaisbich 2010*, *Greco 2010* i *Brodin-Sartorius 2011* – tj. nie podano postaci chemicznych cysteaminy, a jedynie informację, że podawano cysteaminę.

#### 3.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza kliniczna zawiera jedno randomizowane badanie, w którym wykazano, że zastosowanie cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną przyczynia się do podtrzymania tempa wzrostu oraz utrzymania średniego klirensu kreatyniny na dotychczasowym poziomie (tabela poniżej). Ponadto, nie wykazano w nim znaczących różnic pomiędzy chlorowodorkiem cysteaminy a fosfocysteaminą. W badaniu tym nie porównywano się z żadnym komparatorem ani z naturalnym przebiegiem choroby.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności cysteaminy w badaniu randomizowanym**

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Przed terapią	Po terapii	Wniosek autorów
<b>Clark 1992</b>	klirens kreatyniny (wzrost [cm] x 0,55 / stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]) - średnia	63,3 (SEM = 2,3)	67,7 (SEM = 2,8)	średni klirens kreatyniny został utrzymany na dotychczasowym poziomie
	parametr wzrostu HSS (ang. <i>Height Standardization Score</i> )	-2,87 (±0,13)	-2,9 (SEM = 0,14)	normalne tempo wzrostu zostało utrzymane, przy równoczesnym braku nadrobienia zaległości w rozwoju podczas 24 – miesięcznej terapii.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności cysteaminy w badaniach nierandomizowanych

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
<b>Gahl 1987</b>	Zgony	Podczas trwania eksperymentu nie odnotowano żadnego zgonu u pacjentów leczonych CYS. Jeden chory z tej grupy zmarł z powodu niewydolności nerek już po wycofaniu się z badania. W grupie kontrolnej podczas prowadzenia eksperymentu zmarło 4 pacjentów.	Zastosowanie cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu oraz utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny.  Ponadto, powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach z 9,3 do 1,7 nmol połowicznej cystyny mg/ białka u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok. Badanie wykazało, że leczenie chlorowodorkiem cysteaminy pozytywnie wpłynęło na przyrost wzrostu.
	Wycofanie z leczenia	Po średnio 19 miesiącach terapii z badania wycofało się 13 z 93 (14%) pacjentów leczonych CYS. Głównym powodem rezygnacji był brak <i>compliance</i> (nietolerancja leku). Kolejnych 11 pacjentów (12%) z tej grupy zrezygnowało z udziału w badaniu po średnio 22 miesiącach z powodu uszkodzenia nerek. W grupie kontrolnej po średnio 18 miesiącach terapii z powodu braku <i>compliance</i> wycofało się 2 z 55 (4%) pacjentów, a kolejnych 9 (16%) utracono po upływie średnio 17 miesięcy z powodu ich śmierci lub zaistniałej konieczności hemodializowania. Analizę danych prowadzono dla wszystkich 148 pacjentów bez względu na ich ewentualne wykluczenie z badania.	
	Średni poziom cystyny w leukocytach	W grupie pacjentów leczonych chlorowodorkiem cysteaminy przez co najmniej jeden rok wyjściowy średni poziom cystyny w leukocytach wynosił 9,3 (SD = 1,0) nmol połowicznej cystyny/mg białka, a na skutek zastosowanej terapii zmienił się osiągając wartość równą 1,7 (SD = 0,2) nmol.	
	Poziom kreatyniny	W wieku 6 lat, u 2 z 17 pacjentów z grupy kontrolnej poziom kreatyniny w surowicy utrzymywał się na poziomie mniejszym niż 1,0 mg/dl w porównaniu z 17 z 27 dzieci leczonych CYS przez co najmniej 1 rok (OR = 12,8; 95% CI: 2,1; 33,9).	
	Tempo wzrostu	W grupie CYS pacjenci między 2 a 3 rokiem życia osiągnęli 93% tempo normalnego wzrostu, podczas gdy dzieci w tym samym wieku, ale nieprzyjmujące ocenianej interwencji osiągnęły 54% tempo normalnego wzrostu. W grupie dzieci w wieku 3-8 lat stosujących analizowany lek szybkość wzrostu wahała się od 71% do 83%, a w grupie kontrolnej między 50% a 74%.	
	Działania niepożądane	Większość pacjentów i ich rodzin uznała smak i zapach chlorowodorku cysteaminy za nieprzyjemny. Nudności i wymioty towarzyszące terapii przyczyniły się u 14% pacjentów do braku <i>compliance</i> . Dodatkowo, u jednego 9 letniego pacjenta, który przyjmował chlorowodorek cysteaminy przez 22 miesiące, zaobserwowano chorobę żylno-okluzyjną wątroby oraz zagrażające życiu krwawienie żyłaków układu pokarmowego. Zdaniem autorów badania, choroba wątroby spowodowana była cystynozą, a nie zastosowaną terapią.	
	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Klirens kreatyniny w grupie leczonej CYS przed leczeniem wynosił 38,4 (2,0) a w grupie kontrolnej wynosił 34,9 (1,8) [95% CI= -2,5; 9,5].  Końcowy skorygowany o wiek w chwili włączenia do badania, wiek w chwili zakończenia badania klirens kreatyniny w grupie leczonej CYS wyniósł 37,6 (1,6) a w grupie kontrolnej - 28,1 (2,3) [95% CI= 4,0; 15,0]	
<b>Markello 1993</b>	Średnie stężenie kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (mg/dl), (SD) pomnożona przez 88,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W grupie nie leczonej CYS średnie stężenie kreatyniny wyniosło 7,8 (3,4)</li> <li>• w grupie B (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r.ż. lub z brakiem <i>compliance</i>) wyniosło 4,5 (1,9)</li> <li>• w grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i>) wyniosło 0,95 (0,35)</li> </ul>	Wśród pacjentów z grupy A średnie stężenie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia w NIH było prawie 8-krotnie wyższe niż w grupie C.
	Średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ),	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W grupie nie leczonej CYS średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH wyniósł 8,0 (SD=4,8),</li> <li>• w grupie B (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r.ż. lub z brakiem <i>compliance</i>) wyniósł 12,4 (SD=7,7),</li> <li>• w grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i>) wyniósł</li> </ul>	Ponadto zaobserwowano, iż pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie później (grupa B) mieli wyższy klirens kreatyniny niż pacjenci zaczynający terapię CYS przed 2 r.ż. (grupa

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
	(SD)	<b>średnio 57 (SD=20)</b>	C) po zakończeniu leczenia.
	Średnie stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka) (SD)	<b>W grupie nie leczonej CYS średnie stężenie cystyny w leukocytach wynosiło 8,8 (SD=5,5), w grupie B wynosiło 1,7 (SD=2,1), a w grupie C – 1,1 (SD=0,7).</b>	Wykazano IS różnice pomiędzy grupą A i C w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia. Oszacowana przez autorów badania wartość p była równa 0,001.
	Średni wiek pacjenta, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość 0 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (w latach)	W grupie A przewidywany wiek pacjentów z cystynozą, w którym dojdzie do niewydolności nerek wynosi 10 lat (95% CI=8-12), w grupie B – 20 lat (95% CI=16-25), a w grupie C 74 lata (95% CI=41-243).	Im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki <i>compliance</i> , tym w późniejszym wieku wystąpi niewydolność nerek. W grupie pacjentów nie leczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata).
Dodatkowy uwzględniony w publikacji wynik:			
Dzieci otrzymujące kompletne leczenie (grupa C) osiągały prawidłowy wzrost podczas pierwszych 12 lat życia, natomiast u chorych nieleczonych CYS zaobserwowano bardzo powolny przyrost wzrostu, który szacowany był poniżej 50 percentyla			
<b>Theodoropoulos 1993</b>	Stężenie cystyny w leukocytach	U wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach. Największy spadek odnotowano u 2 pacjentów, gdzie mediana redukcji poziomu cystyny w krwinkach białych wynosiła 6,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka.	
	Stopień dyscypliny terapeutycznej ( <i>compliance</i> )	18 pacjentów, nieuwzględnionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów podjęto terapię CYS, lecz każdy z nich brał lek rzadziej niż cztery razy na dzień lub krócej niż 1 rok. Siedmiu pacjentów odmówiło leczenia cysteaminą.	Niestosowanie się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i> ) mogło być przyczyną działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia (senność, wymioty, nieprzyjemny zapach) lub rezygnacją z leczenia z innych powodów.
	Zgony	W trakcie badania odnotowano 7 zgonów. Średnia wieku, w którym dochodziło do zgonu pacjentów mieściła się w zakresie pomiędzy 18 a 34 r.ż. Niewyjaśniony nagły zgon związany z depresją wystąpił u 2 osób, nagły zgon niezwiązany z depresją u jednej osoby, śmierć na skutek uremii u 2 pacjentów, śmiertelne zakrzepienie w wyniku zaburzeń połykania u jednej osoby, a do zgonu w wyniku porażenia rzekomoopuszczkowego doszło u jednego pacjenta.	
	Zaburzenia pozanerkowe	Najwięcej objawów pozanerkowych wystąpiło ze strony układu endokrynologicznego oraz nerwowego (miopatia). Prawidłową ostrość wzroku odnotowano u trzech chorych. Ponadto, wśród 11 pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia CYS umiarkowane zaburzenia połykania wystąpiły u 8. Zaobserwowano również, iż tylko u jednego pacjenta nie wystąpiły żadne pozanerkowe objawy kliniczne choroby.	
<b>Kimonis 1995</b>	Wskaźnik z-score dla wzrostu (SEM) - średnia	<b>W grupie A - pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2 r.ż. z poziomem cystyny w leukocytach &lt;2 nmol połowicznej cystyny/mg białka zanotowano wynik z-score -2,17 (0,39) W grupie B - pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię CYS wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>) z poziomem cysteaminy &gt;2 nmol połowicznej cystyny /mg białka zanotowano wskaźnik z-score -3,04 (0,33)</b>	Wskaźnik z-score zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (powyżej 2 r.ż.) oraz przy niewystarczającym zastosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i> ). Przedstawione wyniki wykazały

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
		<b>W grupie C - pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 5 r.ż zanotowano wskaźnik z-score -4,07 (0,39)</b>	znaczące różnice w średnim wzroście pomiędzy analizowanymi grupami. Wartość p średniej różnicy pomiędzy grupami wynosiła: między grupą A i B p=0,09, pomiędzy grupą A i C (p=0,001) oraz między grupą B i C (p=0,033).
<b>van't Hoff 1995</b> (podgrupa pacjentów bez przeszczepu nerki)	Stężenie cystyny w leukocytach	Stężenie cystyny w krwinkach białych oceniono u 34 pacjentów (w tym u 26 chorych bez przeszczepu nerki). Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny przed przyjmowaniem leku (6,98 nmol połowicznej cystyny /mg białka) a końcowym wynikiem po leczeniu (4,79 nmol połowicznej cystyny mg/białka), wartość p wynosiła p>0,20. Nie wykazano również znaczącej różnicy w redukcji stężenia cystyny w leukocytach u podgrupach pacjentów u których analizowano funkcjonowanie nerek oraz wzrost (p>0,20 w obydwu grupach).	Zastosowanie terapii CYS przyczynia się do zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 oraz 8 latach. Ponadto, leczenie cysteaminą powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.
	Stężenie kreatyniny Parametr wzrostu	<b>Wykazano, iż stężenie kreatyniny w surowicy było znacząco niższe w grupie pacjentów leczonej CYS po 6 oraz 8 latach w porównaniu do grupy nielezionej, gdzie wartość p wynosiła odpowiednio &lt;0,0001 oraz &lt;0,0003.</b>	
	Parametr wzrostu	W przypadku parametru wzrostu nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy średnią zmianą odchylenia standardowego wzrostu HtSDS (ang. <i>High Standard Deviation Score</i> ) przed leczeniem (-3,26) oraz po leczeniu (-3,25) CYS, gdzie wartość p wyniosła > 0,20. Ponadto u 20 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2 r.ż. także nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie parametru HtSDS przed (-2,59) oraz po (-2,84) zastosowaniu terapii CYS (p>0,20).	
	Zgony	Sześciu chorych (3 po przeszczepie nerki) zmarło podczas badania. Jeden pacjent zmarł w wieku 2 lat z powodu ostrej infekcji 15 miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania chlorowodoru cysteaminy w dawce 10 mg/kg/d. U jednej dziewczynki po 1 miesiącu terapii odnotowano rozwijające się atetonialne porażenie mózgowie. Po zaprzestaniu leczenia i wycofaniu z badania dziecko zmarło w wieku 5 lat. Atetonialne <sup>3</sup> porażenie mózgowie było najprawdopodobniej związane z wydarzeniami z okresu prenatalnego. Inny pacjent bez przeszczepu nerki zmarł z powodu ostrej niewydolności nerek. Pacjent po 3 transplantacjach nerki zmarł w ciągu 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii z powodu rozsianej infekcji grzybiczej. Pozostałych 2 pacjentów zmarło w wyniku objawów mózgowych. Obaj otrzymywali fosfocysteaminę w ostatnim stadium choroby i ich leczenie nie miało znaczącego wpływu na wyniki.	
	Wycofanie z leczenia	Pod koniec okresu badania 46 (78%) pacjentów kontynuowało leczenie CYS.	
<b>Gahl 2007</b>	Efektywność kliniczna ogółem	Pacjenci otrzymujący długotrwałe leczenie CYS osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała, w późniejszym czasie wykonywano u nich przeszczep nerki, mieli niższy poziom cholesterolu oraz niższą częstość występowania powikłań oraz zgonów w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem leczenia (< 8 lat). Ponadto, wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami byli leczeni CYS powyżej 8 lat.	
	Powikłania	Oceniano wpływ leczenia CYS na częstość występowania powikłań: cukrzycy, miopatii, zaburzeń ze strony układu oddechowego, niedoczynności tarczycy, a także częstość zgonów. Częstość występowania powikłań	

<sup>3</sup> Komentarz AOTM: atetonialne porażenie mózgowie



Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
		była oceniana co 10 lat u pacjenta w okresie bez leczenia CYS oraz w okresie podawania leku. Zaobserwowano większy odsetek pacjentów z pow. kłaniami w okresie nie podawania leku. Częstość występowania cukrzycy, miopatii, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała znacząco w okresie nie otrzymywania leczenia CYS. Spośród 48 pacjentów, którzy nie byli leczeni CYS w ciągu ostatnich 20 lat częstość występowania w/w pow. kłan wynosiła odpowiednio: 38%, 73%, 87% oraz 48%. U 5 pacjentów leczonych CYS przez okres dłuższy niż 20 lat nie odnotowano żadnych przypadków cukrzycy, miopatii oraz zgonów. Wystąpił 1 przypadek łagodnego zaburzenia układu oddechowego.	
	Zgony	W trakcie badania odnotowano 33 zgony. Średnia wieku pacjentów w momencie zgonu wynosiła 28,5 lat (SD = 6,1). Średni czas trwania leczenia CYS w chwili śmierci pacjenta wynosił 2,1 lat (SD = 0,7). Najczęstszą przyczyną zgonów była sepsa, mocznica, zaburzenia połykania oraz nadciśnienie wrotne.	
Vaisbich 2010	Poziom cystyny w leukocytach	Poziom cystyny w leukocytach mierzony u 51 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia CYS wynosił 2,95 (SD = 1,84) nmol połowicznej cystyny /mg białka. W drugim pomiarze wykonanym u 32 chorych po około 3 – miesięcznej terapii CYS parametr ten wynosił 1,67 (SD=0,99) nmol połowicznej cystyny/mg białka. U 9 zdrowych ochotników stężenie cystyny w leukocytach wynosiło 0,34 (SD = 0,14) nmol połowicznej cystyny /mg białka, a u 27 rodziców pacjentów 0,89 (SD = 0,27) nmol połowicznej cystyny/mg białka.	
	Ocena wzrostu/wagi (wskaźnik z-score)	<b>W grupie II odnotowano zwiększenie masy ciała podczas terapii cysteaminą – z-score wyjściowy wynosił -4,35 (SD = 2,09), a końcowy -2,78 (SD = 2,46) - wynik IS (p &lt; 0,0001).</b>  U tych samych pacjentów z-score dla wzrostu przyjął początkową wartość równą -3,93 (SD = 1,82), a końcową -3,64 (SD = 1,92); wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,37). Wyjściowe parametry rozwoju (wzrost i waga) u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CYS powyżej 2 roku życia były gorsze niż wśród pacjentów z grupy II. Hormon wzrostu podawany 15 dzieciom leczonym CYS po ukończeniu 2 r.ż. przez średnio 42,1 (SD = 13,1) miesięcy spowodował zwiększenie tempa wzrostu u 13 z nich. Wyjściowy z-score dla wzrostu wynosił -4,62 (SD = 1,57), a końcowy -4,16 (SD = 1,37), gdzie p = 0,0027.	
	Zgony	Podczas badania zmarło 10 ze 102 pacjentów. Jeden pacjent zmarł wskutek potransplantacyjnej sepsy, jeden nadciśnienia, jeden rozregulowania gospodarki elektrolitowej bez uszkodzenia nerek, czterech podczas dializy, jeden na skutek poprzeczczepowej choroby limfoproliferacyjnej, jeden pacjent podczas hemodializy z powodu zaburzeń neurologicznych, a jeden w wyn. ku gruźlicy po drugim przeszczepie.	
Greco 2010	Ocena wpływu leczenia na czynność nerek	W przypadku większości badanych pacjentów odnotowano III stopień przewlekłej niewydolności nerek w wieku 10 lat natomiast > 80% pacjentów wymagało dializoterapii w wieku 14 lat. Zastosowanie CYS istotnie spowolniło postęp w zakresie niewydolności nerek (p=0,001), co szczególnie obserwowano u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto przed 2,5 r.ż. (p=0,006). Lepsze rokowanie co do funkcji nerek wykazywali pacjenci leczeni wyższymi dawkami CYS określonymi w g/m <sup>2</sup> /dobę (p=0,04), jak również osoby dodatkowo leczone IKA (p=0,01). Wśród starszych pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto w późniejszym wieku ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek jest wyższe.	
	Ocena wpływu leczenia na wzrastanie	Zastosowanie cysteaminy, zwłaszcza od pierwszych lat życia i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.	
	Powikłania pozanerkowe	Wśród pow. kłan pozanerkowych występujących u pacjentów leczonych CYS wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzycę – która wystąpiła u 1 z 2 osób (4,55%) poniżej 10 r.ż.; u 4 z 18 osób (22,22%) w wieku od 10 do 18 lat i u 5 z 11 osób (45,45%) w wieku powyżej 18 lat;</li> <li>• niedoczynność tarczycy – która wystąpiła u 7 z 22 osób (31,82%) poniżej 10 r.ż.; u 10 z 18 osób (55,56%) w wieku od 10 do 18 lat i u 9 z 11 osób (81,82%) w wieku powyżej 18 lat;</li> <li>• suplementacja enzymów wątrobowych – u 3 z 11 (27,3%) osób powyżej 18 r.ż.;</li> <li>• miopatia i/lub epilepsja - u 5 z 11 (45,45%) osób powyżej 18 r.ż.;</li> </ul>	Częstość występowania pozanerkowych powikłań w postaci cukrzycy oraz niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników nie można określić wpływu leczenia CYS na ich prewencję. Zaobserwowano stosunkowo wysoką częstość występowania rzadkich form nowotworów.

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
		<ul style="list-style-type: none"> <li>hipogonadyzm męski – u 5/5 (100%) osób powyżej 18 r.ż.;</li> <li>nowotwory – u 4 z 23(17,40%) osób;</li> <li>zgony – u 3 z 23 (13,04%) osób.</li> </ul>	U 3 spośród 23 pacjentów odnotowano wystąpienie rzadkich form guzów pierwotnych, które zostały skutecznie wyleczone.
<b>Brodin-Sartorius 2011</b>	Średnie stężenie cystyny w leukocytach	<p>Stężenie cystyny w leukocytach podczas mediana obserwacji wynoszącej 17,4 roku oceniono u 78 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnie stężenie cystyny wynoszące &lt; 2 nmol połowicznej cystyny/mg białka odnotowano u 22 pacjentów (28,2%), średnie stężenie wyniosło 1,8 nmol połowicznej cystyny/mg białka;</li> <li>U 27 pacjentów (34,6%) średnie stężenie cystyny w leukocytach zawierało się w zakresie pomiędzy 2 a 3 nmol połowicznej cystyny/mg białka (średnia 2,3 nmol);</li> <li>U 29 pacjentów (37,2%) średnie stężenie cystyny w leukocytach wyniosło &gt;3 nmol połowicznej cystyny/mg białka (średnia 4,3 nmol).</li> </ul>	
	Stopień dyscypliny terapeutycznej ( <i>compliance</i> )	Stopień dyscypliny terapeutycznej ( <i>compliance</i> ) zdefiniowano jako bardzo dobry u 31 pacjentów (41,3%) oraz jako dobry u 26 pacjentów (34,6%).	
	Schyłkowa niewydolność nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 40 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. u 32 (80%) wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 12,2 lat.</li> <li>Spośród 8 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto po 5 r.ż., wszyscy(100%) osiągnęli ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9,5 lat;</li> <li>U wszystkich spośród 32 pacjentów nie leczonych CYS wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9 lat.</li> </ul>	
	Niedoczynność tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>U 21 pacjentów (52,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 12,7 lat);</li> <li>U 11 pacjentów (73,3%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 14,5 lat);</li> <li>U 62 pacjentów (72,1%), nieleczonych CYS wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 10,4 lat).</li> </ul>	
	Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>U 11 pacjentów (27,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 16,6 lat);</b></li> <li><b>U 11 pacjentów (64,7%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 21,1 lat);</b></li> <li><b>U 26 pacjentów (89,7%), nieleczonych CYS wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 13,7 lat).</b></li> </ul>	Analiza statystyczna wykazała istotny wpływ leczenia CYS w prewencji tego powikłania w porównaniu z brakiem leczenia. W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy ( $p < 0,001$ ), w porównaniu do później wdrożonego leczenia ( $p = 0,049$ ).
	Choroby nerwowo-mięśniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>U 6 pacjentów (15%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 19,6 lat);</li> <li>U 15 pacjentów (53,6%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 26,7 lat);</li> <li>U 11 pacjentów (61,1%), nieleczonych CYS wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 24 lata).</li> </ul>	Wykazano istotny wpływ leczenia CYS w prewencji tego powikłania w porównaniu z brakiem leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. ( $p = 0,001$ ) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS).
	Zgony	<b>U 2 pacjentów (5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 22,3 lat).</b>	Analiza statystyczna ujawniła istotny wpływ

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik	Wniosek autorów
		<p><b>Przyczyną zgonu u jednego pacjenta była infekcja natomiast 2 osoba zmarła z przyczyn neurologicznych);</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 pacjentów (42,9%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 29,4 lat). Przyczyny zgonu były następujące: obrzęk płuc: n=2, nieokreślone infekcje: n=2, nie-określone powikłania neurologiczne: n=4, samobójstwo: n= 1, zachłyśnięcie: n= 4, uraz: n=1, w przypadku jednego pacjenta przyczyna śmierci nie była znana</li> <li>• 7 pacjentów (63,6%) nieleczonych CYS zmarło (mediana wieku 23,2 lat). Przyczyną zgonu był obrzęk płuc: n=1, infekcje: n=2, krwotok z przewodu pokarmowego: n=1, nieokreślone powikłania neurologiczne; n=3.</li> </ul>	<p>leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (<math>p &lt; 0,001</math>) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS).</p>
	Funkcjonowanie szkolne i społeczne	Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą zwiększa szansę na lepszą edukację i funkcjonowanie społeczne. Sposób przedstawienia informacji nie pozwolił jednak na wykonanie analizy statystycznej potwierdzającej tę obserwację.	
	Korelacja genotyp-fenotyp	Nie stwierdzono zależności pomiędzy typem mutacji a przebiegiem klinicznym choroby i jej powikłaniami.	

Wyniki analizy skuteczności dla badań typu *case-studies*:

- **Proesmans 1987**

Po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii CYS u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie nadwrażliwości na światło. Badanie czynności tarczycy było prawidłowe miesiąc przed leczeniem i po sześcioletniej terapii CYS.

U pacjenta nr 1 wzrost był średnio mniejszy o -1 SD po okresie 1 roku leczenia i mniejszy o -3 SD po 6 latach terapii w porównaniu do wzrostu prawidłowego.

U pacjenta nr 2 na początku leczenia CYS wzrost był średnio mniejszy o -3 od wzrostu prawidłowego i pozostawał na poziomie -4 do -5 SD do momentu zakończenia terapii, natomiast wzrost pacjenta nr 3 zmniejszył się średnio o -6 SD w porównaniu do wzrostu prawidłowego w trakcie terapii. Poziom kreatyniny podczas pierwszych od 3 do 4 lat leczenia nie zmieniał się. U każdego z pacjentów po ukończeniu 8 r.ż nastąpił wzrost stężenia analizowanego parametru.

Można stwierdzić, że zastosowanie terapii CYS przyczynia się do zmniejszenia nadwrażliwości na światło oraz utrzymania stężenia kreatyniny na stałym poziomie przez pierwsze 3 do 4 lat leczenia. Nie odnotowano polepszenia parametru wzrostu podczas 6-letniej terapii CYS.

- **Reznik 1991**

Pacjent 1 rozpoczął leczenie preparatem CYS 12 godzin po urodzeniu. W 9 miesiącu jego życia zaobserwowano występowanie kryształków cystyny w rogówce, a w dwunastym konieczne było wprowadzenie terapii uzupełniającej poziom wodorowęglanów. W wieku 36 miesięcy pacjent przyjmował fosfocysteaminę, związki zasadowe i witaminę D. Jego wzrost był bardzo zbliżony do wzrostu starszego brata, który w wieku 3,5 roku rozpoczął leczenie CYS w dawce  $1,3 \text{ g/m}^2$  /dobę.

U pacjenta 2 terapię fosfocysteaminą rozpoczęto w 9 dniu jego życia. Kryształki cystyny w rogówce pojawiły się w wieku 8 miesięcy. Wyniki badań przeprowadzonych w 34 miesiącu życia pacjenta ujawniły prawidłowy poziom elektrolitów w surowicy, prawidłową filtrację kłębuszkową wyrażoną parametrem GFR oraz brak krzywicy. W pierwszych 3 latach życia opisywany pacjent charakteryzował się lepszym tempem wzrostu niż jego starsze rodzeństwo, które rozpoczęło terapię CYS w 11 miesiącu życia.

Pacjent 3 rozpoczął przyjmowanie CYS w 3 tygodniu życia. W przeciągu 9 miesięcy wydalanie aminokwasów z moczem wzrosło u niego do poziomu  $2100 \mu\text{mol/kg/dobę}$ . W 14 miesiącu życia u badanego dziecka zdiagnozowano krzywicę i kwasicę, a także opisano występowanie kryształków cystyny w rogówce. W tym samym czasie rozpoczęto terapię witaminą D, związkami zasadowymi i fosforem. W 34 miesiącu życia pacjent był znacznie wyższy niż jego starsze rodzeństwo, u którego leczenie CYS zostało wdrożone w 9 miesiącu życia.

Pomimo wczesnego rozpoczęcia terapii preparatami CYS u wszystkich trzech pacjentów rozwinął się zespół Fanconiego. Dzieci te jednak dobrze tolerowały lek i podczas trwania obserwacji nie wymagały hospitalizacji. Wczesne wdrożenie leczenia CYS pacjentom z cystynozą nefropatyczną przyczynia się do osiągnięcia większego wzrostu.

- **Kleta 2004**

Pacjent 1 został zdiagnozowany w wieku 20 miesięcy, kiedy mierzył 80 cm (10 percentyl) i ważył 9 kg (poniżej 5 percentyla). Oznaczone wówczas stężenie cystyny w leukocytach wynosiło  $10,3 \text{ nmol}$  połowicznej cystyny/mg białka, stężenie kreatyniny w surowicy  $1,2 \text{ mg/dl}$ , a klirens kreatyniny  $24 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Pacjent rozpoczął terapię fosfocysteaminą w wieku 20 miesięcy i przyjmował dawkę  $60 \text{ mg}$  (wolnej zasady)/kg m.c./dobę co 6 godzin. W wieku

14 lat i 10 miesięcy funkcje życiowe, wygląd i wyniki badań pacjenta były prawidłowe. Poziom cystyny w leukocytach wynosił 0,5 nmol połowicznej cystyny /mg białka, kreatyniny w surowicy 1,0 mg/dl, a klirens kreatyniny 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wiek kości został oszacowany na 12,5 roku, nie zdiagnozowano krzywicy. Chory przyjmował wówczas doustnie dwuwinian cysteaminy w dawce 34 mg/kg/dobę (450 mg co 6 godzin).

U pacjenta 2 cystynozę nefropatyczną zdiagnozowano krótko po urodzeniu, gdy w 9 tygodniu życia poziom cystyny w leukocytach wynosił 9,7 nmol połowicznej cystyny/mg białka. Poziom kreatyniny w surowicy krwi był w tym czasie równy 0,5 mg/dl. W wieku 10 tygodni chora rozpoczęła terapię fosfocysteaminą w początkowej dawce 82 mg (wolnej zasady)/kg masy ciała/dobę co 6 godzin. Dzienna dawka leku była modyfikowana w zależności od stopnia rozwoju dziecka i stężenia cystyny w leukocytach, czyli parametrów analizowanych podczas wizyt kontrolnych (co 3 - 24 miesiące). W wieku 8 lat i 10 miesięcy funkcje życiowe, wygląd i wyniki badań dziecka były prawidłowe, a wiek kości był równy wiekowi chronologicznemu (metrykalnemu). Poziom cystyny w leukocytach wyniósł 0,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka, stężenie kreatyniny w surowicy było równe 0,6 mg/dl, a klirens kreatyniny 105 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pacjentka przyjmowała wówczas dwuwinian cysteaminy w dawce 40 mg/kg/dobę (350 mg co 6 godzin).

Wnioski autorów badania: wcześnie rozpoczęta terapia preparatami cysteaminy oraz *compliance* pacjentów mogą doprowadzić do zatrzymania rozwoju zaburzeń nerek oraz opóźnienia wzrostu

- **DaSilva 1985**

Pacjent 1 został zdiagnozowany w wieku 16 miesięcy na podstawie obecności zespołu Fanconiego oraz kryształków cystyny w szpiku kostnym. Był leczony objawowo, prezentował typowe objawy cystynozy, w tym niskorosłość (wzrost < 3 centyla) i zmarł w wieku 10 lat w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek. Poziom połowicznej cystyny w leukocytach oznaczono u niego na 3 tygodnie przed śmiercią wynosił 2,58 nmol/mg białka.

Pacjent 2 po rozpoznaniu choroby na podstawie poziomu połowicznej cystyny w leukocytach (23,1 i 8 nmol/mg białka) i fibroblastach skóry (2,4 nmol/mg białka), a także wywiadu rodzinnego rozpoczął terapię chlorowodorkiem cysteaminy w wieku 1 miesiąca. Dzienna dawka leku wyniosła 50 mg/kilogram masy ciała i była podawana trzy razy na dobę. Kontrolne poziomy połowicznej cystyny w leukocytach zawierały się zazwyczaj pomiędzy 0 - 0,5 nmol/mg białka. Do wieku 4,5 lat (ostatnia opisana obserwacja) chłopczyk prezentował prawidłowy rozwój psychomotoryczny i wzrastanie ok. 50 centyla. Stwierdzono nieznacznie obniżony GFR. Nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem CYS.

Wniosku autorów AKL: można wnioskować, że leczenie CYS przyczynia się do utrzymania prawidłowych parametrów rozwoju oraz obniżenia poziomu cystyny w leukocytach.

- **Midgley 2011**

Opisano przypadek 55-letniego mężczyzny, u którego w wieku 9 lat rozpoznano młodzieńczą postać cystynozy nefropatycznej spowodowaną homozygotyczną, nietypową mutacją o typie delecji genu CTNS. Pacjent do 53 roku życia nie był leczony cysteaminą. W momencie rozpoznania pacjent prezentował typowe objawy zespołu Fanconiego, przewlekłą chorobę nerek 2 stopnia, złogi cystyny w rogówce i wzrastanie na poziomie 10 centyla. W wieku 12 lat u pacjenta odnotowano światłowstręt oraz pienisty mocz. W wieku 13 lat stężenie fosforanów w surowicy krwi wyniosło 0,97 nmol/l, klirens kreatyniny wyniósł 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stężenie cystyny w leukocytach wyniosło 4,2 nmol połowicznej cystyny/mg białka. W wieku 14 lat klirens kreatyniny u pacjenta wyniósł 46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U analizowanego pacjenta w wieku 15 lat obserwowano nasilające się zmęczenie, sporadyczne wymioty, natomiast w wieku 16 lat przeprowadzono przeszczep nerki z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Pomimo prawidłowo

---

funkcjonującego przeszczepu pacjent nie zdecydował się na leczenie CYS. W miarę upływu czasu u pacjenta dochodziło do stopniowej dysfunkcji przeszczepu, czego konsekwencją w wieku 44 lat były dializy. W wieku 52 lat u pacjenta przeprowadzono przeszczep nerki od zmarłego dawcy. U 53-letniego pacjenta rozpoczęto leczenie CYS.

Prezentowany przypadek w porównaniu do postaci niemowlęcej choroby charakteryzował się wolniejszym przebiegiem przewlekłej choroby nerek, późniejszym osiągnięciem schyłkowej niewydolności nerek i niektórych powikłań narządowych. Nie obserwowano istotnych zaburzeń nerwowo – mięśniowych, dysfunkcji pulmonologicznych oraz trudności w połykaniu.

### 3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) należy oczekiwać, że u 35% pacjentów wystąpi działanie niepożądane. Do **bardzo często ( $\geq 1/10$ )** występujących działań niepożądanych należą:

- *zaburzenia żołądka i jelit*: wymioty, nudności, biegunka
- *zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: anoreksja
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: letarg, gorączka

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) do **często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )** występujących działań niepożądanych należą:

- *badania diagnostyczne*: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
- *zaburzenia układu nerwowego*: ból głowy, encefalopatia
- *zaburzenia żołądka i jelit*: ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: nieprzyjemny zapach skóry, wysypka
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: osłabienie

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych na początku leczenia cysteaminą, tymczasowe zaprzestanie podawania preparatu, a następnie stopniowe ponowne wprowadzanie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji preparatu.

Ponadto, podano informację, że zespół nerczycowy opisano u 2 osób w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, który częściowo ustąpił po jej zakończeniu. Zmiany w obrębie łokci podobne do objawów zespołu Ehlersa-Danlosa wystąpiły w nielicznych przypadkach wśród pacjentów leczonych długotrwale dawkami cysteaminy przekraczającymi 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. W Charakterystyce Produktu Leczniczego umieszczono również informacje, że jeden pacjent zmarł na skutek znacznych zmian naczyniowych oraz ostrego niedokrwienia mózgu.

#### **Najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę**

- **Badanie Besouw 2011**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji wnioskodawca odnalazł raport dotyczący bezpieczeństwa zastosowania cysteaminy u 8 spośród 550 pacjentów z cystynozą, leczonych cysteaminą w Europie w czasie ostatnich 5 lat (*Besouw 2011*).

Tabela 14. Opis przypadku (Besouw 2011)

Badanie	Opis przypadku
<p><b>Besouw 2011 (IV D)</b></p>	<p>W publikacji opisano <b>nowe, dotychczas nie spotykane skutki uboczne związane prawdopodobnie z leczeniem cysteaminą</b>. Wystąpiły one u 8 z 550 pacjentów leczonych tym lekiem w Europie w ciągu ostatnich 5 lat. Z powodu niekompletnych danych klinicznych w publikacji opisano przypadki tylko <b>6 chorych</b>. U wszystkich tych pacjentów odnotowano wystąpienie <b>zmian skórnych pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci</b>. Poza tym u 2 chorych obserwowano <b>rozstępny na skórze kończyn górnych i brzucha</b>, u 2 <b>bóle kostno-mięśniowe</b> oraz u jednego pacjenta <b>objawy neurologiczne</b>. W przypadku 3 z 6 pacjentów, przekroczono maksymalną rekomendowaną dawkę leku wynoszącą 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. W przypadku 3 pozostałych pacjentów dawka cysteaminy zawierała się w rekomendowanym zakresie wynoszącym od 1,2 do 1,7 g/m<sup>2</sup>/dobę. <b>Redukcja dawki leku prowadziła do ustąpienia objawów ubocznych</b>. Autorzy konkludują, że przepisywanie dawek cysteaminy przekraczających 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę celem osiągnięcia właściwego stężenia połowicznej cystyny w leukocytach krwi obwodowej powinno być stosowane bardzo ostrożnie. W przypadku wystąpienia wyżej opisanych zmian skórnych autorzy zalecają redukcję dawki leku o 25%.</p>

• [Redacted text block]

Tabela 15. Działania niepożądane [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

Informacje przedstawione w [Redacted] obejmującym [Redacted] [Redacted] pozwalają wnioskować o bezpieczeństwie stosowania Cystagonu®. Nie odnotowano żadnych nowych trendów ani czynników ryzyka, które zmieniłyby ogólny profil korzyści/ryzyka płynący z przyjmowania dwuwinianu cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.

• **Informacje z badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

○ **randomizowane badania kliniczne**

Brak danych

○ **nierandomizowane badania kliniczne**

**Gahl 1987**

Zgony:

Podczas trwania eksperymentu **nie odnotowano żadnego zgonu u pacjentów leczonych cysteaminą**. Jeden chory z tej grupy zmarł z powodu niewydolności nerek już po wycofaniu się z badania. W grupie kontrolnej podczas prowadzenia eksperymentu zmarło 4 pacjentów.

#### Wycofanie z leczenia:

Po średnio 19 miesiącach terapii z badania wycofało się 13 z 93 (14%) pacjentów leczonych cysteaminą. **Głównym powodem rezygnacji był brak compliance spowodowany nietolerancją leku.** Kolejnych 11 pacjentów (12%) z tej grupy zrezygnowało z udziału w badaniu po średnio 22 miesiącach z powodu uszkodzenia nerek. **W grupie kontrolnej po średnio 18 miesiącach terapii z powodu braku compliance wycofało się 2 z 55 (4%) pacjentów**, a kolejnych 9 (16%) utracono po upływie średnio 17 miesięcy z powodu ich śmierci lub zaistniałej konieczności hemodializowania. Analizę danych prowadzono dla wszystkich 148 pacjentów bez względu na ich ewentualne wykluczenie z badania.

#### Działania niepożądane:

Większość pacjentów i ich rodzin uznała **smak i zapach chlorowodoru cysteaminy za nieprzyjemny. Nudności i wymioty** towarzyszące terapii przyczyniły się u 14% pacjentów do braku compliance. Dodatkowo, u jednego 9 letniego pacjenta, który przyjmował chlorowodorek cysteaminy przez 22 miesiące, zaobserwowano **chorobę żylną-okluzyjną wątroby** oraz **zagrożające życiu krwawienie żyłaków układu pokarmowego. Zdaniem autorów badania, choroba wątroby spowodowana była cystynozą, a nie zastosowaną terapią.**

#### **Theodoropoulos 1993**

##### Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) i działania niepożądane jako konsekwencje

Dodatkowo, 18 pacjentów, nieuwzględnionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów (pacjenci z numerem od 1 do 25) podjęło terapię cysteaminą, lecz każdy z nich brał lek rzadziej niż cztery razy na dzień lub krócej niż 1 rok. **Niestosowanie się do zaleceń leczenia (brak compliance) mogło być przyczyną działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia (senność, wymioty, nieprzyjemny zapach) lub rezygnacją z leczenia z innych powodów.** Siedmiu pacjentów odmówiło leczenia cysteaminą.

##### Zgony:

W trakcie badania odnotowano 7 zgonów. Średnia wieku, w którym dochodziło do zgonu pacjentów mieściła się w zakresie pomiędzy 18 a 34 r.ż. **Niewyjaśniony nagły zgon związany z depresją wystąpił u 2 osób (pacjent nr 2 i 23), nagły zgon niezwiązany z depresją u jednej (pacjent nr 22), śmierć na skutek uremii u 2 (pacjent nr 7 i 24), śmiertelne zakrztuszenie w wyniku zaburzeń połykania u jednej (pacjent nr 14), a do zgonu w wyniku porażenia rzekomoopuszkowego doszło u jednego pacjenta (nr 18).**

#### **van't Hoff 1995**

##### Zgony:

Sześciu chorych (3 po przeszczepie nerki) zmarło podczas badania. Jeden pacjent zmarł w wieku 2 lat z powodu ostrej infekcji 15 miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania chlorowodoru cysteaminy

w dawce 10 mg/kg/d. U jednej dziewczynki po 1 miesiącu terapii odnotowano rozwijające się atetonialne porażenie mózgowe. Po zaprzestaniu leczenia i wycofaniu z badania dziecko zmarło w wieku 5 lat. Atetonialne porażenie mózgowe było najprawdopodobniej związane z wydarzeniami z okresu prenatalnego. Inny pacjent bez przeszczepu nerki zmarł z powodu ostrej niewydolności nerek. Pacjent po 3 transplantacjach nerki zmarł w ciągu 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii z powodu rozsianej infekcji grzybiczej. Pozostałych 2 pacjentów zmarło w wyniku objawów mózgowych. Obaj otrzymywali fosfocysteaminę w ostatnim stadium choroby i ich leczenie nie miało znaczącego wpływu na wyniki.

### **Gahl 2007**

#### Powikłania:

W publikacji *Gahl 2007* oceniono wpływ leczenia cysteaminą na częstość występowania powikłań: cukrzycy, miopatii, zaburzeń ze strony układu oddechowego, niedoczynności tarczycy, a także częstość zgonów. Częstość występowania powikłań była oceniana co 10 lat u pacjenta w okresie bez leczenia cysteaminą oraz w okresie podawania leku. Zaobserwowano większy odsetek pacjentów z powikłaniami w okresie nie podawania leku. Częstość występowania cukrzycy, miopatii, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała znacząco w okresie bez leczenia cysteaminą. Spośród 48 pacjentów, którzy nie byli leczeni cysteaminą w ciągu ostatnich 20 lat częstość występowania w/w powikłań wynosiła odpowiednio: 38%, 73%, 87% oraz 48%. **U 5 pacjentów leczonych cysteaminą przez okres dłuższy niż 20 lat nie odnotowano żadnych przypadków cukrzycy, miopatii oraz zgonów. Wystąpił wyłącznie 1 przypadek łagodnego zaburzenia układu oddechowego.**

#### Zgony:

W trakcie badania odnotowano 33 zgony. Średnia wieku pacjentów w momencie zgonu wynosiła 28,5 lat (SD = 6,1). Średni czas trwania leczenia cysteaminą w chwili śmierci pacjenta wynosił 2,1 lat (SD = 0,7). Najczęstszą przyczyną zgonów była sepsa, mocznica, zaburzenia połykania oraz nadciśnienie wrotne.

### **Vaisbich 2010**

#### Zgony:

Podczas badania zmarło 10 ze 102 pacjentów. Jeden pacjent zmarł wskutek potransplantacyjnej sepsy, jeden nadciśnienia, jeden rozregulowania gospodarki elektrolitowej bez uszkodzenia nerek, czterech podczas dializy, jeden na skutek poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej, jeden pacjent podczas hemodializy z powodu zaburzeń neurologicznych, a jeden w wyniku gruźlicy po drugim przeszczepie.

### **Brodin-Sartorius 2011**

□ 2 pacjentów (5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 22,3 lat). Przyczyną zgonu u jednego pacjenta była infekcja natomiast 2 osoba zmarła z przyczyn neurologicznych);

□ 15 pacjentów (42,9%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 29,4 lat). Przyczyny zgonu były następujące: obrzęk płuc: n=2, nieokreślone infekcje: n=2, nieokreślone powikłania neurologiczne: n=4, samobójstwo: n= 1, zachłyśnięcie: n= 4, uraz: n=1, w przypadku jednego pacjenta przyczyna śmierci nie była znana

□ 7 pacjentów (63,6%) nieleczonych CYS zmarło (mediana wieku 23,2 lat). Przyczyną zgonu był obrzęk płuc: n=1, infekcje: n=2, krwotok z przewodu pokarmowego: n=1, nieokreślone powikłania neurologiczne; n=3.

Analiza statystyczna ujawniła istotny wpływ leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. ( $p < 0,001$ ) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak istotności statystycznej).

### o **opisy przypadków**

#### ▪ **Reznik 1991**

Dzieci dobrze tolerowały lek i podczas trwania obserwacji nie wymagały hospitalizacji.

#### ▪ **Da Silva 1985**

Nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem cysteaminy.

#### ▪ **Midley 2011**

Nie obserwowano istotnych zaburzeń nerwowo – mięśniowych, dysfunkcji pulmonologicznych oraz trudności w połykaniu.

Przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa związanego z podawaniem CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą (przed i po przeszczepie nerki) wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych jest niska. W większości dotyczą one zaburzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności, biegunka, nieprzyjemny oddech, anoreksja), zaburzeń ogólnoustrojowych i są związane ze stanem po i w miejscu podania (letarg, gorączka), a także zaburzeniami ze strony układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia). Ponadto, zaobserwowano, iż najczęstszymi przyczynami rezygnacji z badania był brak stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Z uwagi na fakt, iż odnotowano przypadki wystąpienia schorzenia podobnego do zespołu Ehlersa – Danlosa w obrębie łokci, zaleca się zredukowanie dawki CYS w razie pojawienia się u pacjentów nietypowych zmian skórnych lub zmian w obrębie kości.

### 3.3.3. **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W wyniku przeszukiwania stron internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa. W analizie wnioskodawcy nie pominięto komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa Cystagonu®. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa lub ostrzeżeń, które opublikowano po dacie złożenia wniosku.

### 3.4. **Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

Celem AKL Wnioskodawcy był systematyczny przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby (przed i po przeszczepie nerki). Ze względu na specyfikę choroby (brak aktywnego leczenia, leczenie głównie zachowawcze i objawowe) nie wskazano w AKL żadnego komparatora.

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz CRD (złożoną z DARE, NHS EED i HTA) Database. Nie stwierdzono poważnych zastrzeżeń do metodyki przedstawionej przez Wnioskodawcę, które podważałyby wiarygodność przeprowadzonej AKL.

Zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia CYS kwalifikowani będą pacjenci z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy rozpoznaną w oparciu o:

1. Stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej  $>2\text{nmol/mg}$  białka komórkowego;
2. Wyniki badania genetycznego;
3. Cechy tubulopatii (zespół Fanconi-de Toni-Debre).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych odnoszących się do zastosowania cysteaminy we wnioskowanym wskazaniu.

Jedyne randomizowane badanie kliniczne (Clark 1992) dostępne było wyłącznie w formie abstraktu, pozostałe włączone do AKL badania to 9 badań nierandomizowanych i 5 opisów przypadków. Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi w zaprezentowanych badaniach były m.in.: klirens kreatyniny, parametr wzrostu, poziom cystyny w leukocytach oraz zgony. Wyniki tych badań odnoszące się do punktów końcowych były średniej jakości. Nie wykazano związku surogatów z punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym, wyboru surogatów dokonano na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym [REDACTED]

Komentarz AOTM: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Wnioski końcowe dotyczące efektywności klinicznej wyprowadzone w analizie Wnioskodawcy obejmują stwierdzenia, iż:

- zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno dziecącą (przed i po przeszczepie nerki) prowadzi do obniżenia stężenia cystyny w leukocytach oraz zwiększenia klirensu kreatyniny co przyczynia się do opóźnienia niewydolności nerek oraz dysfunkcji innych organów;
- pacjenci po przeszczepie nerki leczeni długotrwale cysteaminą ( $\geq 8$  lat) osiągnęli wyższy wzrost oraz większą masę ciała w porównaniu do chorych z krótszym okresem leczenia ( $< 8$  lat);
- częstość występowania cukrzycy, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała w okresie nie otrzymywania leczenia CYS;
- u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, którzy rozpoczęli leczenie CYS przed 2 r.ż. oraz z wysokim *compliance* w późniejszym wieku występowała niewydolność nerek. Ponadto, dzieci osiągały prawidłowy wzrost do 12 r.ż. oraz utrzymywały średni klirens kreatyniny na prawidłowym poziomie od 5 r.ż. ;
- nastąpiło wyraźne zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u dzieci z cystynozą nefropatyczną już po 1 roku leczenia;
- obserwowano utrzymanie klirensu kreatyniny na dotychczasowym poziomie oraz większy wzrost u dzieci leczonych CYS przez okres około 3 lat;
- wczesne zastosowanie CYS (w pierwszych 3 tygodniach życia) zwiększa możliwość osiągnięcia wyższego wzrostu w przyszłości;
- zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań pozanerkowych w tym retinopatii, wpływa także na zmniejszenie zaburzeń połykania bez względu na wiek oraz może zapobiec późnym komplikacjom nieodpowiednio leczonej cystynozy, w tym zwapnieniom naczyń krwionośnych.

Przedstawione dowody naukowe wspierają twierdzenia Wnioskodawcy. Uzyskane w badaniach klinicznych wyniki pozwalają przypuszczać, że CYS jest skuteczna w leczeniu nefropatycznej cystynozy.

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem produktu leczniczego Cystagon<sup>®</sup> należą zaburzenia żołądka i jelit (wymioty, nudności, biegunka), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (anoreksja) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (letarg, gorączka).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Soohee 1997</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the Cystinosis Foundation,</li> <li>• the Benard L. Maas Foundation,</li> <li>• Kontrakt HD-6-2927 z National Institutes of Health,</li> <li>• Grant MOI-RR00827 z General Clinical Research Centers Program of the National Center for Research Resources, NIH,</li> <li>• Granty FD-R-000215 oraz FD-U-000677 z Food and Drug Administration Office of Orphan Products Development,</li> <li>• Grant NIH Short Term Research Training dla the University of California, San Diego.</li> </ul>	<p>USA;</p> <p>Perspektywa ubezpieczyciela publicznego Medicare</p>	<p>Rozpatrywano dwie kohorty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa stosująca cysteaminę w dawce dziennej 1,3 g/m<sup>2</sup>;</li> <li>• grupa bez leczenia.</li> </ul>	<p>Analiza koszty-efektywność;</p> <p>Model decyzyjny z horyzontem dożywotnim;</p> <p>Perspektywa ubezpieczyciela publicznego;</p> <p>Źródło danych o skuteczności: publiczne i niepubliczne badania kliniczne oraz dane z U.S. Renal Data System (USRDS).</p>	<p><b>Wyniki kliniczne/korzyści:</b> Wydłużenie czasu przeżycia pacjenta o co najmniej 5 lat dzięki stosowaniu terapii cysteaminą.</p> <p><b>Analiza kosztów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 234 000\$ - całkowity koszt w grupie leczonej cysteaminą;</li> <li>• 238 000\$ - całkowity koszt w grupie nieleczonej.</li> </ul> <p><b>Synteza kosztów i korzyści:</b> W horyzoncie dożywotnim leczenie cysteaminą jest tańsze w porównaniu do braku leczenia, wydłuża także czas przeżycia pacjentów.</p> <p><b>Wnioski autorów :</b> Uzyskane wyniki uzasadniają wprowadzenie refundacji terapii cysteaminą.</p>

W wyniku przeglądu wykonanego pod kątem odnalezienia wykonanych analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej terapii cysteaminą Wnioskodawca wskazał jedną analizę ekonomiczną – *Soohee 1997*, w której porównywano dwie grupy pacjentów: leczoną i nieleczoną CYS za pomocą modelu decyzyjnego z dożywotnim horyzontem czasowym. Analiza wykazała, że terapia CYS wydłuża czas przeżycia o min. 5 lat, a w dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie CYS jest tańsze niż brak leczenia, co, zdaniem autorów analizy *Soohee 1997*, uzasadnia refundację CYS.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono jedną publikację konferencyjną - [REDACTED] dotyczącą analizy kosztów-efektywności CYS, opublikowaną po dacie złożenia wniosku, [REDACTED] dlatego postanowiono nie włączać jej do AWA.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Przeprowadzenie analizy typu koszty-efektywność leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy produktem leczniczym Cystagon, zawierającym cysteaminę (w postaci dzuwinianu merkaptaminy), w odniesieniu do grupy kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

### **Technika analityczna**

Wykonano analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów i konsekwencji. Wybór CEA uzasadniono w oparciu o wynik przeprowadzonego wyszukiwania, w wyniku którego nie odnaleziono wartości użyteczności, które wiarygodnie charakteryzowałyby stany zdrowotne w populacji pacjentów z cystynozą. Ze względu na złożoność objawów choroby wykorzystanie użyteczności pochodzących z innych populacji, zdaniem Wnioskodawcy, mogłoby prowadzić do znacznego zafalszowania wyników zdrowotnych w porównywanych grupach.

### **Porównywane interwencje**

Ze względu na brak aktywnego leczenia cystynozy porównano się z brakiem leczenia (leczenie wyłącznie zachowawcze i objawowe).

### **Perspektywa**

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + Pacjent).

### **Horyzont czasowy**

Przyjęto horyzont czasowy od rozpoczęcia leczenia (1 lub 4 r.ż.) do 50 lat. Wybór takiego horyzontu czasowego uzasadniono w oparciu o dane literaturowe, zgodnie z którymi najstarsi pacjenci osiągają 5 dekadę życia.

### **Dyskontowanie**

Roczna stopa dyskontowa w analizie koszty-efektywność wynosi 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

### **Koszty**

W przekazanej analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leczenia cysteaminą (preparat Cystagon),



- koszty monitorowania leczenia cystynozy,
- koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia oraz transplantacja nerki wraz z leczeniem immunosupresyjnym),
- koszty leczenia niedoczynności tarczycy,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedycznych, a także nie uwzględniono w AE: kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności), kosztów nieróżniących (kosztów terapii objawowej i zachowawczej pomiędzy terapią CYS a brakiem leczenia CYS) oraz kosztów związanych z leczeniem niskorosłości.

**Tabela 17. Cena produktu leczniczego Cystagon**

	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa (PLN)
Cystagon, kaps. twarde 50 mg, EAN: 5909990213665	██████████	██████████	██████████
Cystagon, kaps. twarde 150 mg, EAN: 5909990213689	██████████	██████████	██████████

Urzędowa cena zbytu za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Cystagon 50 mg wyniesie: ██████████, a za opakowanie Cystagon 150 mg – ██████████.

Cena hurtowa brutto produktu Cystagon 50 mg, wynosi ██████████ a za opakowanie Cystagon 150 mg wynosi ██████████

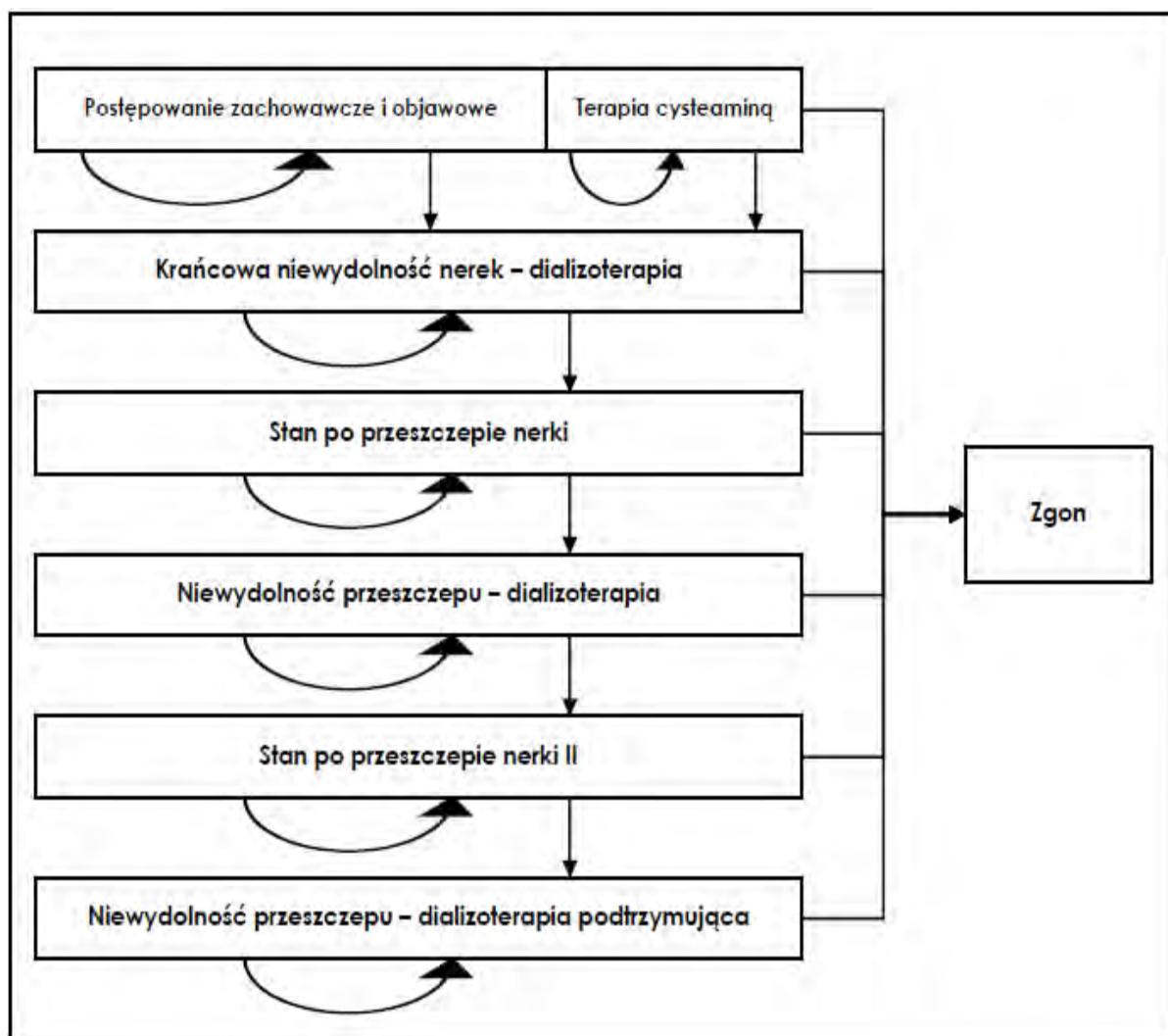
Przy obliczaniu ceny hurtowej, przyjęto marżę hurtową wynoszącą 6%.

## Model

Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, przy użyciu oprogramowania TreeAge Pro 2009. Model został skonstruowany na podstawie założeń z analizy Soohoo 1997. W modelu wyróżniono 7 stanów zdrowotnych:

- stan wyjściowy – w ramieniu komparatora: postępowanie zachowawcze i objawowe; w ramieniu interwencji: terapia CYS,
- krańcowa niewydolność nerek – dializoterapia,
- stan po przeszczepie nerki,
- niewydolność przeszczepu – dializoterapia,
- stan po przeszczepie nerki II,
- niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca,
- zgon (stan terminalny).

Zgodnie z założeniem modelu, w analizie obliczenia przeprowadzane będą dopóki chory nie osiągnie 50 r.ż. W modelu przyjęto cykl 1 roku oraz zastosowano korektę połowy cyklu.



Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi modelu określono w oparciu o dane przedstawione w tabeli poniżej.

Ryc. 1 Schemat modelu

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ)

Parametr		Wartość	Źródło
Średni czas wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (lata)	Pacjenci <i>adequately treated</i>	74 [41-243]	Markello 1993
	Pacjenci <i>partially treated</i>	20 [16-25]	
	Pacjenci <i>untreated</i>	10 [8-12]	
Średni czas oczekiwania na przeszczep (lata)		2 lata 11 mies.	Poltransplant 2012
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa</b>			
Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności przeszczepu /rok	Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy martwego	0,0979	Theodoropoulos 1993; USRDS 2011; Poltransplant 2012
	Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0471	
	Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy	0,0910	

Parametr		Wartość	Źródło	
	martwego			
	Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0648		
Zgon przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek/rok	Pacjenci leczeni CYS	do 18 r.ż.		
		Powyżej 18 r.ż.	0,0038	
	Pacjenci nie leczeni CYS	do 18 r.ż.	0,0009	Założenie Wnioskodawcy: z powodu braku danych przyjęto takie samo prawdopodobieństwo jak w grupie leczonej CYS
		Powyżej 18 r.ż.	0,0038	
Zgony u osób dializowanych /rok	Pacjenci w wieku 0-19 lat	0,0541	USRDS 2011	
	Pacjenci w wieku 20-44 lata	zmiennie w czasie		
	Pacjenci w wieku 45-64 lata	zmiennie w czasie		
Zgony u osób po przeszczepie nerki /rok	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 0-19 lat	0,0190	USRDS 2011	
	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 20-44 lata	0,0280		
	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 45-64 lata	0,0577		
	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 0-19 lat	0,0114		
	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 20-44 lata	0,0186		
	Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 45-64 lata	0,0372		
<b>Pozostałe parametry</b>				
Rodzaje dializoterapii	Pacjenci do 18 r.ż.	Hemodializa 10% Dializa Otrzewnowa 90%	Dane PTND	
	Pacjenci powyżej 18 r.ż.	Hemodializa 93,5% Dializa Otrzewnowa 6,5%	Rutkowski 2010	
Dawcy przeszczepu nerki	Dawca żywy	3,8%	Poltransplant 2012	
	Dawca martwy	96,2%	Poltransplant 2012	
Compliance	Analiza podstawowa			

Parametr		Wartość	Źródło
	Analiza wrażliwości		
Ostre odrzucanie przeszczepu	Pacjenci w pierwszym roku po transplantacji	20%	Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant
	Kolejne lata po transplantacji	10%	Opinia eksperta medycznego
Niedoczynność tarczycy – odsetki pacjentów stosujących suplementację L-tyroksyny	Pacjenci <i>adequately treated</i>	Zależne od wieku, czasu rozpoczęcia leczenia i <i>compliance</i>	Kimonis 1995
	Pacjenci <i>partially treated</i>		
	Pacjenci <i>untreated</i>		
Działania niepożądane /rok	Układ pokarmowy		
<b>Koszty / rok</b>			
Koszt leków (PLN)			Materiały Wnioskodawcy (ceny za 2012 r.)
Koszty monitorowania i kontroli (PLN)	Pacjenci leczeni CYS		ChPL, dane NFZ*
	Pacjenci nieleczeni CYS	1-2 r.ż.	544,58
		3-17 r.ż.	372,32
		Powyżej 18 r.ż.	357,35
Leczenie działań niepożądanych CYS (PLN)	Do 9 r.ż.	72,12 (36,04)	Dohil 2003, Obwieszczenie MZ**
	Powyżej 9 r.ż.	144,24 (72,08)	
Koszty terapii nerkozastępczej (PLN)	Koszty hemodializy		Dane NFZ*
	Koszty dializy otrzewnowej		
Koszty kwalifikacji do przeszczepu nerki (PLN)	Czas oczekiwania na przeszczep – 1 rok		Dane NFZ*, Poltransplant 2012
	Czas oczekiwania na przeszczep – kolejne lata		
Koszty związane z transplantacją nerki (PLN)	Poniżej 18 r.ż., dawca martwy		Dane NFZ*, Poltransplant 2012
	Poniżej 18 r.ż., dawca żywy		
	Powyżej 18 r.ż., dawca martwy		
	Powyżej 18 r.ż., dawca żywy		

Parametr		Wartość	Źródło
Koszty leczenia immunosupresyjnego (PLN)		Zależne od m.c., p.c. i perspektywy analizy	Opinia eksperta, dane NFZ*, portal Medycyna Praktyczna, Obwieszczenie MZ**, Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant
Koszty kontroli leczenia immunosupresyjnego (PLN)	1 rok po przeszczepie	3 583,80	
	2 rok po przeszczepie	1 433,52	
	3 rok i kolejne po przeszczepie	955,68	
Koszty leczenia ostrego odrzucania przeszczepu		19 240,00	Dane NFZ*
Koszty leczenia niedoczynności tarczycy (PLN)		75,81 (36,87)	WHO, Obwieszczenie MZ**

\*Dane NFZ: korzystano z danych za 2011 i 2012 r.; \*\* Obwieszczenie MZ: korzystano z danych za 2012 r. których nie zaktualizowano w ramach wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (...) (Dz. U. 2012 poz. 388);

Kluczowe założenia modelu wg Wnioskodawcy dotyczące różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i kosztów oraz innych założeń wpływających na wyniki:

- średni czas wystąpienia ESRD oszacowano korzystając z badania *Markello 1993*. Na podstawie danych z tej publikacji w modelu wyróżniono trzy grupy pacjentów w zależności od przebiegu leczenia przyczynowego cystynozy (stosujący CYS z *compliance*, stosujący CYS z brakiem *compliance* oraz pozostający bez leczenia) oraz dwie populacje w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia (do ukończenia 2 r.ż. oraz po ukończeniu 2 r.ż.),
- założono brak różnic w przeżywalności pacjentów z ESRD, przeżywalności po transplantacji nerki oraz przeżywalności przeszczepów w grupie stosującej CYS oraz w grupie leczonej wyłącznie zachowawczo i objawowo,
- założono, że śmiertelność w grupie pacjentów nie leczonych CYS przed wystąpieniem końcowej choroby nerek (dzieci w wieku nie przekraczającym średnio 10 lat) będzie taka sama jak w grupie stosujących CYS,
- źródłem danych na podstawie którego oszacowano odsetki pacjentów stosujących suplementację L-tyroksyny w poszczególnych grupach było badanie *Kimonis 1995*, w którym wyróżniono trzy grupy pacjentów: adekwatnie leczonych (*well treated*), częściowo leczonych (*partially treated*) oraz słabo leczonych (*poorly treated*). W skład ostatniej grupy wchodził pacjent, który rozpoczął leczenie CYS po ukończeniu 5 r.ż. Ponieważ w publikacji tej nie przedstawiono wyników dla populacji nie leczonej, w analizie założono, że rezultaty dla grupy *poorly treated* odpowiadają populacji nie stosującej CYS,
- wszyscy pacjenci, u których wystąpiła ESRD są kwalifikowani do przeszczepienia nerki,
- dopuszczono możliwość tylko dwóch przeszczepień nerki, z uwagi na fakt, iż trzecia transplantacja nerki ma miejsce niezwykle rzadko (dane Poltransplantu),
- po wystąpieniu niewydolności drugiego przeszczepu pacjent pozostaje dializowany do końca życia,

- średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki zaczerpnięto z danych Poltransplantu (od pierwszego zgłoszenia do pierwszej transplantacji w Polsce przeciętnie mija 2 lata i 11 miesięcy, podobnie dla oczekujących na drugi przeszczep),
- w grupie stosującej CYS i grupie stosującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe występują odmienne koszty terapii (uwzględnienie lub brak CYS, koszt badań kontrolnych, koszt leczenia niedoczynności tarczycy, koszty związane z leczeniem immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki),
- w modelu uwzględniono koszty związane z leczeniem niedoczynności tarczycy bez ewaluacji dodatkowych efektów zdrowotnych związanych z podjęciem takiej terapii,
- W analizie przyjęto odsetek *compliance* na poziomie [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- odsetek pacjentów stosujących hemodializę i dializę otrzewnową oraz odsetek przeszczepów pobranych od dawców żywych i martwych zaczerpnięto z polskich źródeł danych (*Rutkowski 2010*, strona internetowa PTND, Poltransplant 2012),
- wzrost i masa ciała pacjentów (a zatem dawkowanie CYS) różnią się w zależności od przebiegu leczenia przyczynowego cystynozy (przestrzeganie zaleceń odnośnie stosowania leku, brak *compliance* bądź brak leczenia),
- dawkowanie preparatu Cystagon zostało oszacowane zgodnie z zaleceniami z ChPL. Powierzchnię ciała pacjentów obliczono wg formuły Dubois zgodnie z [REDACTED],
- odsetek działań niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w grupie stosującej CYS zaczerpnięto z [REDACTED]

#### **Walidacja modelu przeprowadzona przez Wnioskodawcę**

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu oraz walidację konwergencji (wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej).

#### **Analiza wrażliwości**

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w przypadku porównania leczenia CYS z leczeniem zachowawczym i objawowym testowano wpływ następujących parametrów:

- Efektów zdrowotnych: średni przewidywany wiek wystąpienia krańcowej niewydolności nerek w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek rozpoczęcia terapii CYS i *compliance* oraz grupy nieleczonej (dane z publikacji *Markello 1993*), odsetek pacjentów leczonych CYS z *compliance* ([REDACTED]), horyzont: ukończenie 25 lat (założenie);
- Stóp dyskontowych – dyskontowanie wyników na poziomie 0 i 5% oraz kosztów i wyników (po 0%);

- Koszty i zużycie zasobów: roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji (+/- 15% od wartości podstawowej (w zależności od wieku i m.c. pacjenta).

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości w przypadku porównania leczenia CYS z leczeniem zachowawczym i objawowym testowano wpływ następujących parametrów:

- średni przewidywany wiek wystąpienia krańcowej niewydolności nerek w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek rozpoczęcia terapii CYS i *compliance* oraz grupy nieleczonej (dane z publikacji *Markello* 1993),
- [ ] odsetek pacjentów z *compliance* leczonych CYS ([ ]),
- horyzont czasowy 25 r.ż. (założenie).

Wnioskodawca przedstawił założenia w scenariuszu optymistycznym i pesymistycznym: dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 r.ż. rozważono wpływ jednoczesnej zmiany następujących parametrów modelu na zmniejszenie lub zwiększenie wartości współczynnika ICER:

1. Scenariusz optymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 8 lat,
- Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z *compliance* [ ]
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 0%.

2. Scenariusz pesymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 12 lat,
- Horyzont czasowy analizy – ukończenie przez pacjenta 25 r.ż.,
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 5%.

Dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 r.ż. rozważono wpływ jednoczesnej zmiany następujących parametrów modelu na zmniejszenie lub zwiększenie wartości współczynnika ICER:

1. Scenariusz optymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 8 lat,
- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów leczonych cysteaminą 25 lat,
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 0%.

2. Scenariusz pesymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 12 lat,
- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów leczonych cysteaminą 16 lat,

- Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych 0%.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Podstawowym ograniczeniem analizy koszty-efektywność jest brak wiarygodnych źródeł danych (randomizowanych badań kontrolnych) oceniających skuteczność leczenia cystynozy cysteaminą w porównaniu z terapią obejmującą wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe. Część kliniczna raportu, stanowiąca źródło danych o skuteczności klinicznej leczenia cysteaminą, stanowiła opracowanie jakościowe wyników, pochodzących głównie z opisów przypadków, co utrudniało syntezę informacji i wiązało się ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych.

W analizie koszty-efektywność wykorzystano badania obserwacyjne (*Markello 1993, Kimonis 1995, Theodoropoulos 1993, Gahl 2007*), w których porównywano grupy pacjentów, wyodrębnione w zależności od przebiegu leczenia choroby, na podstawie retrospektywnej analizy populacji chorych w danym przedziale czasowym (na przykład w latach 1960-1992 w badaniu *Markello 1993*, w latach 1978-1994 w badaniu *Kimonis 1995*). Powyższe ograniczenia na poziomie dostępnych danych klinicznych bezpośrednio wpłynęły na wybór strategii przeprowadzenia analizy efektywności kosztów.

Należy podkreślić, że wiarygodność wewnętrzna publikacji włączonych do analizy jest zdecydowanie niższa niż randomizowanych prób klinicznych, jednak wyniki takich obserwacji pozwalają na uzyskanie pełniejszego obrazu populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, przez co ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa.”

- „W analizie oceniano wpływ terapii cysteaminą na opóźnienie średniego wieku pacjentów, w którym wystąpi krańcowa niewydolność nerek, a także na zmniejszenie odsetka pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania preparatu Cystagon (związanych z redukcją występowania następujących objawów klinicznych cystynozy: zajęcie płuc, miopatie, cukrzyca, zajęcie centralnego układu nerwowego, kłopoty z przełykaniem, hipogonadyzm u mężczyzn). Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych dotyczących wpływu cysteaminy na występowanie tych powikłań.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w artykule *Brodin-Sartorius 2012* (badano 86 dorosłych z cystynozą), w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą poniżej 5 roku życia wystąpienie cukrzycy oraz zaburzeń nerwowo-mięśniowych ma miejsce później niż w grupie rozpoczynającej leczenie po ukończeniu 5 lat. Jednak przedstawienie wyników dla zdefiniowanych w sposób powyższy grup (5 rok życia jako granica) oraz populacji (wyłącznie pacjenci dorośli) uniemożliwia włączenie ich do bieżącej analizy.”

- „W analizie rozpatrywano dwie grupy pacjentów, którzy rozpoczynają stosowanie cysteaminy przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek (dzieci przed lub po ukończeniu drugiego roku życia). Skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy w populacji dorosłych osób po transplantacji nerki analizowano w badaniu *Gahl 2007* (92% włączonych osób miało przeszczepioną nerkę). Niestety z powodu sposobu prezentacji uzyskanych w tej publikacji



wyników, ich wykorzystanie na potrzeby analizy koszty-efektywność nie było możliwe. W tym miejscu należy jednak wspomnieć o wnioskach autorów badania. Zgodnie z otrzymanymi rezultatami stosowanie terapii cysteaminą powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z cystynozą, niezależnie od wieku oraz przebytej (lub nie) transplantacji. Częstość występowania cukrzycy (typ 1), miopatii, zajęcia układu oddechowego, niedoczynności tarczycy oraz zgonów rosła wraz z upływem czasu w grupie nieleczonej cysteaminą oraz malała wraz z wydłużaniem się czasu stosowania cysteaminy. Odnotowano również korzystny wpływ cysteaminy na wzrost, wagę oraz stężenie cholesterolu we krwi.”

- „W modelu założono, że śmiertelność przed wystąpieniem krańcowej choroby nerek w populacji stosującej leczenie zachowawcze i objawowe będzie taka sama jak w grupie stosujących cysteaminę (założenie konserwatywne), ponieważ nie odnaleziono wiarygodnych danych odnośnie śmiertelności w grupie chorych na cystynozę nie leczonych przyczynowo. W warunkach rzeczywistych śmiertelność w grupie nie stosującej cysteaminy będzie wyższa. Śmiertelność po wystąpieniu krańcowej niewydolności nerek oraz po przeszczepieniu nerki przyjęto na poziomie śmiertelności w grupie wszystkich chorych korzystających z dializoterapii lub będących po transplantacji nerki. Wprowadzenie takiego założenia powoduje zniżenie śmiertelności pacjentów z cystynozą, gdyż nie uwzględnia wpływu innych niż przewlekła niewydolność nerek objawów klinicznych cystynozy na przeżycie pacjentów.”
- „W badaniu *Markello 1993* średni wiek wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (*renal death*) zdefiniowano jako średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny  $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . W przewlekłej niewydolności nerek zazwyczaj za właściwy czas dla rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego uważa się moment, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość poniżej  $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Dlatego wartości podawane w badaniu *Markello 1993* mogą być mylące z klinicznego punktu widzenia. Jednakże w innych publikacjach uzyskano podobny wiek pacjentów dla grup nie leczonych cysteaminą, równocześnie w analizie wrażliwości testowano alternatywne lata wystąpienia ESRD, dlatego też omawiane ograniczenie ma niewielki wpływ na wyniki analizy.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W wykorzystanym w AE badaniu <i>Gahl 2007</i> uczestniczyły dorosłe osoby z cystynozą

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		nefropatyczną, bez określonej postaci
<b>Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?</b>	NIE	W badaniu <i>Gahl</i> 2007 nie określono postaci chemicznej leku. Pomimo wykazania biorównoważności fosfocysteaminy, chlorowodorku i dwuwinianu wyszukiwaniem objęto także inne postaci (np. maleinian, sulfonian) dla których biorównoważność nie została wykazana.
<b>Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?</b>	TAK	Z racji braku aktywnego leczenia cystynozy porównano się z leczeniem zachowawczym i objawowym
<b>Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?</b>	TAK	Z powodu braku danych umożliwiających oszacowanie użyteczności, zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-efektywności
<b>Czy określono perspektywę analizy?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	TAK	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto perspektywę płatn ka publicznego oraz płatnika i pacjenta
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	TAK	Brak uwag
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	TAK	Założono horyzont od 1 lub 4 r.ż. do 50 r.ż. (wg dostępnej literatury najstarsi pacjenci osiągną 5 dekadę życia)
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	NIE	Horyzont czasowy w AE wynosił 50 lat, w AKL nie był jasno określony.
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	NIE	Nie uwzględniono w kosztach monitorowania i kontroli leczenia u pacjentów leczonych CYS kosztów badania genetycznego i zdiagnozowania cech zespołu Fanconiego.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	NIE	Nie przeprowadzono wyszukiwania użyteczności w bazie Embase. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono jedną publikację <i>Elenberg</i> 2011 dotyczącą jakości życia dzieci z cystynozą, jednakże nie spełniała kryterium włączenia do analizy.
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	nd	Brak danych umożliwiających oszacowanie użyteczności
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	?	W obliczeniach dotyczących kosztów leczenia nerkozastępczego, pomimo wskazania częstotliwości hemodializ „co 2 dzień” [wg Szczekł ka] przyjęto liczbę hemodializ – 156/rok.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił opis walidacji modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. Walidacja wewnętrzna polegała na wprowadzeniu zerowych i skrajnych wartości oraz testowaniu powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W celu przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu przez AOTM, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń nie są zgodne z aktualnym stanem faktycznym i nie zostały zaktualizowane w ramach uzupełnień ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (...) (Dz. U. 2012 poz. 388). Wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i efektywności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W opinii analityka Agencji, model skonstruowano prawidłowo - nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości czy błędów.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. oraz po ukończeniu 2 r.ż. z w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż.

Efekty zdrowotne	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż.	Leczenie zachowawcze i objawowe
Liczba lat życia (LYG)	21,13	17,10
Liczba lat życia (LYG) do wystąpienia ESRD	18,83	7,29
Efekty zdrowotne	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż.	Leczenie zachowawcze i objawowe
Liczba lat życia (LYG)	18,21	15,95
Liczba lat życia (LYG) do wystąpienia ESRD	11,76	4,97

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż.

Kategoria kosztów	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż.	Leczenie zachowawcze i objawowe
<b>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)</b>		
Koszty stosowania cysteaminy	[redacted] *	[redacted]
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	120,65	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	12 585,26	5 354,69
Koszty dializoterapii	39 295,40	215 903,47
Koszty związane z transplantacją nerki	9 625,42	47 353,55
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	31 991,55	174 677,22
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	82,27	219,13
Koszty łączne / Koszty do wystąpienia ESRD	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna: płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta</b>		
Koszty stosowania cysteaminy	[redacted] *	[redacted]
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	241,44	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	12 585,26	5 354,69
Koszty dializoterapii	39 295,40	215 903,47
Koszty związane z transplantacją nerki	9 625,42	47 353,55
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	32 509,00	177 911,11
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	169,15	450,56
Koszty łączne / Koszty do wystąpienia ESRD	[redacted]	[redacted]

\*Przyjęto w AE ceny dla 2012 r.

Tabela 22. Zestawienie kosztów dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż.

Kategoria kosztów	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż.	Leczenie zachowawcze i objawowe
<b>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)</b>		
Koszty stosowania cysteaminy	[redacted] *	[redacted]
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	113,77	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	11 237,98	4 942,24
Koszty dializoterapii	114 820,28	251 772,87
Koszty związane z transplantacją	28 104,59	55 306,09

Kategoria kosztów	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż.	Leczenie zachowawcze i objawowe
<b>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)</b>		
<b>nerki</b>		
<b>Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji</b>	96 282,08	203 987,31
<b>Koszty leczenia niewydolności tarczycy</b>	88,92	250,55
<b>Koszty łączne / Koszty do wystąpienia ESRD</b>		
<b>Perspektywa wspólna: płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta</b>		
<b>Koszty stosowania cysteaminy</b>		
<b>Koszty działań niepożądanych cysteaminy</b>	227,67	0,00
<b>Koszty monitorowania i kontroli leczenia</b>	11 237,98	4 942,24
<b>Koszty dializoterapii</b>	114 820,28	251 772,87
<b>Koszty związane z transplantacją nerki</b>	28 104,59	55 306,09
<b>Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji</b>	97 844,80	207 763,58
<b>Koszty leczenia niewydolności tarczycy</b>	182,84	515,18
<b>Koszty łączne</b>		

\*Przyjęto w AE ceny dla 2012 r.

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe
Różnica wyników zdrowotnych	<b>LYG:</b> 4,0329	<b>LYG:</b> 2,2656
Różnica wyników zdrowotnych do wystąpienia ESRD	<b>LYG:</b> 11,54	<b>LYG:</b> 6,79
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Różnica kosztów [zł]		
<b>ICER [zł/LYG]</b>		
Różnica kosztów [zł] do wystąpienia ESRD		
<b>ICER [zł/LYG] do wystąpienia ESRD</b>		
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Różnica kosztów [zł]		
<b>ICER [zł/LYG]</b>		

Parametr	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe	Leczenie CYS u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe
Różnica kosztów [zł] do wystąpienia ESRD	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [zł/LYG] do wystąpienia ESRD	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych Wnioskodawcy; perspektywa wspólna / (perspektywa płatnika)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie leczenia cysteaminą (CYS) u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe

Perspektywa NFZ + pacjent

- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwiwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg kod EAN: 5909990213665 wynosi [REDACTED].
- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwiwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg kod EAN: 5909990213689 wynosi [REDACTED].

Perspektywa NFZ

- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwiwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg kod EAN: 5909990213665 wynosi [REDACTED].

- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg kod EAN: 5909990213689 wynosi [redacted].

Porównanie leczenia cysteaminą (CYS) u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. vs leczenie zachowawcze i objawowe

Perspektywa NFZ + pacjent

- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg kod EAN: 5909990213665 wynosi [redacted].
- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg kod EAN: 5909990213689 wynosi [redacted].

Perspektywa NFZ

- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg kod EAN: 5909990213665 wynosi [redacted].
- Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/LYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg kod EAN: 5909990213689 wynosi [redacted].

Do obliczeń przyjęto marżę hurtową 7%.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

❖ Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Porównanie leczenia CYS u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia vs leczenie zachowawcze i objawowe

Żaden ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powodował zmiany wniosku z analizy – wnioskowana interwencja jest opłacalna (ICER <3 PKB *per capita*). Natomiast wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z parametrami wymienionymi w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ)

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zl/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
Efekty zdrowotne	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i> : 41 lat	[redacted]	+11,09% (+11,02%)

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zł/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 16 lat		+12,08% (+11,97%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 25 lat		-10,48% (-10,44%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 8 lat		-24,78% (-24,63%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 12 lat		+31,40% (+31,17%)
	Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> równy 86%		-14,27% (-14,22%)
	Horyzont czasowy analizy 25 lat		+49,74% (+50,36%)
Stopy dyskontowe	Dyskontowanie wyników zdrowotnych 0%		-65,76% (-65,76%)
	Dyskontowanie wyników zdrowotnych 5%		+50,23% (+50,23%)
	Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych 0%		+21,11% (+20,85%)
Parametry kosztowe	Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji +15%		-5,98% (-5,83%)
	Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji -15%		+5,98% (+5,83%)
	Brak kosztów leczenia niedoczynności tarczycy		+0,07% (+0,04%)

Największe zmiany w porównaniu do wyjściowej ICER dla porównania leczenia CYS vs leczenia zachowawczego i objawowego wystąpiły przy zmianie następujących parametrów:

- dyskontowanie wyników zdrowotnych na poziomie 0%
- Horyzont czasowy analizy 25 lat
- dyskontowanie wyników zdrowotnych 5% (perspektywa wspólna)

#### Porównanie leczenia CYS u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia vs leczenie zachowawcze i objawowe

Żaden ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powodował zmiany wniosku z analizy – wnioskowana interwencja jest opłacalna (ICER <3 PKB *per capita*). Natomiast wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z parametrami wymienionymi w tabeli poniżej.



**Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ)**

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zł/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
Efekty zdrowotne	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia: 16 lat		+49,11% (+48,82%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia: 25 lat		-35,88% (-35,82%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 8 lat		-33,76% (-33,64%)
	Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 12 lat		+58,64% (+58,39%)
	Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z compliance równy 86%		+8,59% (+8,55%)
	Horyzont czasowy analizy 25 lat		-11,44% (-10,98%)
Stopy dyskontowe	Dyskontowanie wyników zdrowotnych 0%		-52,61% (-52,61%)
	Dyskontowanie wyników zdrowotnych 5%		+31,90% (+31,90%)
	Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych 0%		+44,56% (+44,15%)
Parametry kosztowe	Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji +15%		-3,98% (-3,88%)
	Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji -15%		+3,98% (+3,88%)
	Brak kosztów leczenia niedoczynności tarczycy		+0,08% (+0,04%)

Największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości ICER dla porównania: CYS vs leczenie zachowawcze i objawowe wystąpiły przy zmianie następujących parametrów:

- Dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 0%
- Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 12 lat
- Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia: 16 lat

#### ❖ **Dwukierunkowa analiza wrażliwości**

Porównanie leczenia CYS u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia vs leczenie zachowawcze i objawowe

Żaden ze scenariuszy dwukierunkowej analizy wrażliwości nie powodował zmiany wniosku z analizy – wnioskowana interwencja jest opłacalna (ICER <3 PKB *per capita*). Natomiast wyniki

przeprowadzonej analizy wskazują, że największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z parametrami wymienionymi w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ)**

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zł/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
Efekty zdrowotne	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak <i>compliance</i> 25 lat		-31,93% (-31,76%)
	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak <i>compliance</i> 16 lat		47,20% (46,84%)
	1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat		45,77% (46,42%)
	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia: 1. z <i>compliance</i> 41 lat 2. brak <i>compliance</i> 25 lat		24,39% (24,20%)

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 47%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteaminy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę, bez *compliance*, zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.

Porównanie leczenia CYS u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia vs leczenie zachowawcze i objawowe

Żaden ze scenariuszy dwukierunkowej analizy wrażliwości nie powodował zmiany wniosku z analizy – wnioskowana interwencja jest opłacalna (ICER <3 PKB *per capita*). Natomiast wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z parametrami wymienionymi w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ)**

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zł/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
Efekty zdrowotne	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 25 lat		-53,89% (-53,75%)
	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat		157,22% (156,43%)

Zmieniony parametr	Wartość / definicja parametru w analizie wrażliwości	ICER [zi/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej
	2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 16 lat		
	1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat		-0,32% (0,10%)
	Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, 16 lat		-3,95% (-4,02%)

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 157%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteaminy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie NFZ.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak aktualizacji AE w przekazanych pismem z dnia 16.01.2014 r. znak: MZ-PLR-460-19374-6/MKR/14 i dnia 17.01.2014 r. pismem znak: MZ-PLR-460-19375-5/MKR/14 uzupełnieniach względem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (...) (Dz. U. 2012 poz. 388), AOTM postanowiła zaktualizować kluczowe parametry modelu wnioskodawcy celem oceny wielkości zmian. Wystąpiono do NFZ z prośbą o dane dotyczące wyceny punktu rozliczeniowego w AOS, przedmiotowe dane otrzymano dnia 03.02.2014 r. pismem znak: NFZ/CF/DSOZ/2014/075/0131/W/03344/PB.

Po wykonaniu obliczeń i wprowadzeniu zmienionych parametrów do modelu Wnioskodawcy nie stwierdzono zmian, które wpływałyby na ogólne wnioskowanie.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-efektywności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym (50-letni horyzont) dla porównania terapii cysteaminą z leczeniem wyłącznie zachowawczym i objawowym.

Populacja docelowa to pacjenci chorzy na nefropatyczną postać cystynozy, postać wczesnodziecięcą.

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania terapii produktem leczniczym Cystagon w porównaniu z leczeniem wyłącznie zachowawczym i objawowym wynosi:

- ❖ w populacji osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 roku życia

z perspektywy NFZ wynosi: [redacted]

z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: [redacted]

- w populacji osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 roku życia, do wystąpienia ESRD

z perspektywy NFZ wynosi: [REDACTED]

z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: [REDACTED]

- ❖ w populacji osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 roku życia

z perspektywy NFZ wynosi: [REDACTED]

z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: [REDACTED]

- w populacji osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 roku życia, do wystąpienia ESRD

z perspektywy NFZ wynosi: [REDACTED]

z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: [REDACTED]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania terapii cysteaminą z leczeniem zachowawczym i objawowym pochodzą z badania *Markello* 1994, *Theodoropoulos* 1993 i *Gahl* 2007. Brak badań RCT, znacząco zwiększa niepewność wyników CEA.

Wyniki włączonej do AE Wnioskodawcy analizy ekonomicznej *Soohee* 1997 w zakresie wydłużenia czasu przeżycia pacjentów leczonych cysteaminą w porównaniu do grupy nieleczzonej w dożywotnim horyzoncie są tożsame z wynikami AE. Natomiast odbiegają on wyników *Soohee* 1997 w zakresie wnioskowania, że leczenie cysteaminą jest tańsze w porównaniu do braku leczenia.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami przy cenie zbytu netto podanej we wniosku refundacyjnym, **terapia cysteaminą** w porównaniu do leczenia wyłącznie objawowego i zachowawczego **jest terapią kosztowo efektywną** (ICER > 3xPKB per capita tj. 111 381 PLN/LYG) **w populacji osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 roku życia. Terapia cysteaminą** w porównaniu do leczenia wyłącznie objawowego i zachowawczego **nie jest terapią kosztowo efektywną** (ICER > 3xPKB per capita tj. 111 381 PLN/LYG) **w populacji osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 roku życia.**

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana większości kluczowych parametrów analizy zmienia wartości ICER w zakresie od kilku do kilkudziesięciu procent. Największa zmiana uzyskana przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteaminy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie NFZ powoduje wzrost wartości ICUR o ponad 157%.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce związanych z wprowadzeniem refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0)”. Rozważano skutki finansowe dla płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) refundacji leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®) chorych z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną.

#### Populacja

Obecnie brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na cystynozę w Polsce. Chorobowość i zapadalność znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi. Szacowaną liczbę chorych na cystynozę w Polsce oszacowano, na podstawie wykorzystanych dostępnych źródeł oraz w oparciu o dane GUS (populacja Polski określona na 38 533,3 tys. osób – wg *Rocznika statystycznego GUS 2013*). Szacowana liczba chorych waha się od 24 (na podstawie rozpowszechnienia cystynozy dotyczącego populacji RFN przed zjednoczeniem Niemiec) do 385 osób (na podstawie wskaźnika zapadalności na podstawie źródeł francuskich i niemieckich / rozpowszechnienie na podstawie danych dotyczących populacji w Unii Europejskiej (UE27) + Norwegia, Islandia i Lichtenstein (502 mln osób)), a rzeczywiste rozpowszechnienie cystynozy nefropatycznej w Polsce jest mniejsze, niż wynikałoby to z powyżej zaprezentowanych oszacowań. Zgodnie z analizą wnioskodawcy

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wskazana w rejestrze liczba chorych na cystynozę w Polsce jest zaniżona, jednak oszacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce poprzez ekstrapolację dostępnych danych epidemiologicznych z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników.

-

Wnioskodawca oszacował na podstawie danych Rocznika demograficznego 2011 (dane GUS), że w 2010 roku w Polsce urodziło się 413 300 żywych dzieci. W analizie podstawowej oraz w wariantach minimalnych założono zapadalność na cystynozę, dwukrotnie niższą niż w Europie Zachodniej (odniesienie stanowiły dane dla Francji – 1 przypadek na 167 364 urodzeń – *Cochat 1999*), co w przeliczeniu daje 1,23 nowych chorych rocznie. W scenariuszu maksymalnym rozważono wielkość zapadalności jak w populacji francuskiej (2,47 nowych przypadków na 100 000 żywych urodzeń).

W oszacowaniu populacji nie uwzględniono jednego zdiagnozowanego przypadku choroby z postacią młodzieńczą (na podstawie rejestru PTND), gdyż w analizie ograniczono się wyłącznie do postaci wczesnodziecięcej cystynozy.

Dane o liczbie pacjentów obecnie leczonych cysteaminą

#### Komentarz analityków AOTM:

*Zgodnie z aktualnym Rocznikiem demograficznym 2013 (dane GUS) w Polsce w 2012 roku urodziło się 386 257 żywych dzieci. W związku z tym zgodnie z założeniami wnioskodawcy opisanymi powyżej zapadalność na cystynozę kształtuje się na poziomie 1,15 nowych chorych rocznie w analizie podstawowej oraz 2,31 w scenariuszu maksymalnym.*

*Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy przeprowadzona przez analityków AOTM aktualizacja nie ma wpływu na wnioskowanie w analizie wpływu na budżet płatnika.*

#### Rezygnacja z leczenia

Obliczone roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia cysteaminą wynosi 1,02% (na podstawie badania *Duterte* obejmującego okres prawie 9 letni (30.06.1997 – 31.03.2006), w którym to 8,6% pacjentów spośród 530 leczonych cysteaminą zrezygnowało z dalszego kontynuowania terapii).

#### Śmiertelność

Na podstawie obliczeń wykonanych w analizie koszty-efektywność w analizie wpływu na budżet przyjęto śmiertelność roczną **w grupie pacjentów leczonych cysteaminą** równą **0,0031**.

Wskaźnik śmiertelności dla **chorych nie leczonych cysteaminą** oszacowano w oparciu o dane z publikacji Gahl 2007 (odsetek zgonów 49,18% w okresie 21 lat, populacja powyżej 18 roku życia), oraz z raportu PSUR

Oszacowane roczne prawdopodobieństwo zgonu zostało dodatkowo skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej, zgodnie z metodologią przedstawioną w artykule Stalpers 1989. Otrzymano wartość

wskaźnika rocznej śmiertelności wynoszącą **dla grupy pozostających bez leczenia przyczynowego 0,0176**.

W przypadku **pacjentów rezygnujących z dalszego udziału w programie terapeutycznym** przyjęto roczny wskaźnik śmiertelności, jak dla chorych nieleczonych cysteaminą (1,76%), liczony od następnego roku po zakończeniu terapii. W roku rezygnacji pacjenta uwzględniono wskaźnik śmiertelności jak dla leczonych cysteaminą (0,31%).

### **Perspektywa**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w ramach lekowego programu zdrowotnego przeprowadzono z *perspektywy płatnika finansującego świadczenia zdrowotne* (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Koszty leczenia cystynozy nefropatycznej cysteaminą w ramach programu lekowego ponosi wyłącznie Narodowy Fundusz Zdrowia (koszt leku, wizyt ambulatoryjnych kontrolnych, kwalifikacji i monitorowania leczenia). Zgodnie z powyższym ograniczono się jedynie do perspektywy płatnika publicznego. *Wyniki z perspektywy pacjenta przedstawiono w formie skróconej*.

### **Horyzont czasowy**

W prezentowanej analizie ocenę skutków finansowych refundacji leczenia cystynozy nefropatycznej preparatem Cystagon® przeprowadzono dla *pięcioletniego horyzontu czasowego*. Założono, że w trakcie przyjętego okresu do leczenia zostaną włączeni wszyscy chorzy z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą (populacja chorych obecnie niezdiagnozowanych).

### **Kluczowe założenia**

#### **Koszty**

W analizie wpływu na budżet refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty **leczenia cysteaminą** (preparat Cystagon®);
- koszty **leczenia działań niepożądanych** związanych z leczeniem cysteaminą (leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych); zgodnie z ChPL produktu Cystagon® jest to jedna z 3 grup działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Pozostałe dwie grupy to zaburzenia metabolizmu i odżywiania (anoreksja) oraz zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (letarg, gorączka)
- koszty **weryfikacji i monitorowania leczenia** cysteaminą w ramach programu lekowego;

- koszty **diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą** w ramach programu zdrowotnego;
- koszty **wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyczna) u chorych nie leczonych cysteaminą**.

Analizę wykonano dla dwóch scenariuszy: „istniejącego” i „nowego” w wariantach „minimalnym” i „maksymalnym”. Wykonano również jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Analiza koszty-efektywność wykazała, że stosowanie cysteaminy ma wpływ na wystąpienie oszczędności w leczeniu cystynozy, związanych ze zmniejszeniem kosztów dializoterapii, transplantacji nerki, leczenia immunosupresyjnego po transplantacji oraz leczenia niedoczynności tarczycy. Jednakże ten korzystny efekt terapii preparatem Cystagon® nie został uwzględniony w analizie wpływu na budżet z następujących powodów:

1) Omawiane oszczędności mają charakter długookresowy – pojawiają się wskutek wydłużenia czasu, w którym nie wystąpi krańcowa niewydolność nerek w grupie pacjentów stosujących cysteaminę w stosunku do grupy leczonej wyłącznie zachowawczo i objawowo. Średni czas wystąpienia ESRD w populacji pacjentów bez leczenia cysteaminą wynosi 10 lat, zaś w populacji stosującej preparat Cystagon® 20 lub 74 lata (na podstawie badania *Markello 1993*), w zależności od czasu rozpoczęcia terapii oraz przestrzegania zaleceń lekarza (*compliance*). Pierwsze oszczędności mogą pojawić się zatem nawet dopiero po 9 latach stosowania cysteaminy (zakładając że terapia rozpocznie się na początku drugiego roku życia). Tymczasem horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynosi 5 lat.

2) Charakter oszacowanej populacji docelowej w Polsce nie pozwala na uwzględnienie omawianych oszczędności:

- U wszystkich pacjentów z grupy obecnie zdiagnozowanych z cystynozą wystąpiła lub występuje krańcowa niewydolność nerek. Oszczędności związane ze stosowaniem cysteaminy będą miały w tej grupie inny charakter. Korzyści związane ze stosowaniem cysteaminy w populacji dorosłych chorych opisano w publikacji Gahl 2007, jednakże pozytywny wpływ stosowania substancji na zmniejszenie częstotliwości występowania cukrzycy (typ 1), miopatii, zajęcia układu oddechowego, niedoczynności tarczycy oraz zgonów przedstawiono dla okresów dziesięcioletnich, a więc dłuższych od horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet,

- Nieznany jest wiek pacjentów z nie zdiagnozowaną chorobą i czy w momencie rozpoznania cystynozy będą oni w krańcowym stadium niewydolności nerek czy jeszcze nie,

- Dla nowo narodzonych dzieci wchodzących do programu lekowego (założono zdiagnozowanie choroby wraz z ukończeniem 1 roku życia) na podstawie rocznej zapadalności na cystynozę w Polsce potencjalne oszczędności ujawnią się w długim okresie czasu.



W analizie wpływu na budżet pominięto także koszty leków stosowanych w terapii obejmującej postępowanie zachowawcze i objawowe (uwzględniono jedynie koszty wizyt specjalistycznych kontrolnych). Postępowanie takie wynikało z następujących przesłanek:

- Brak kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (preparaty zawierające wapń, karnitynę oraz wodorowęglan sodu); brak różnic w wysokości tego typu kosztów pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym (zarówno z perspektywy NFZ jak i pacjenta) – chorzy stosujący cysteaminę również będą stosować elementy leczenia zachowawczego i objawowego,
- Brak możliwości oszacowania odsetka pacjentów stosujących dane leczenie (dotyczy terapii hormonalnej).

W przypadku refundacji leczenia cystynozy cysteaminą w ramach programu zdrowotnego pacjenci włączeni do programu oprócz dotychczasowej opieki zdrowotnej otrzymywać będą cysteaminę w postaci kapsulek (preparat Cystagon®). Dodatkowo objęci zostaną specjalistyczną opieką lekarską w ramach wizyt ambulatoryjnych kontrolnych oraz w odstępach 6 lub 12 miesięcznych w ramach badań kwalifikacyjnych i monitorujących leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w chorobach ultra rzadkich (zastąpią one wizyty u nefrologa i okulisty, których koszt uwzględniono w scenariuszu istniejącym). W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wdrożone zostanie leczenie inhibitorem pompy protonowej (omeprazol).

#### Wielkość dawki dziennej

Ponieważ w analizie wpływu na budżet nie dysponowano indywidualnymi wartościami pola powierzchni ciała (BSA) pacjentów stosujących leczenie cysteaminą przyjęto średnią dawkę dobową cysteaminy (preparat Cystagon®) na podstawie badania *Dutertre* (abstrakt konferencyjny z 2008 roku, Orphan Europe) obejmującego 530 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, leczonych cysteaminą na obszarze Unii Europejskiej w latach 1997-2006 i określono ją na poziomie **1,6 g/dobę** (podawaną w czterech dawkach po 400 mg).

Zgodnie z ChPL produktu Cystagon® zalecana dawka cysteaminy wynosi:

- u dzieci poniżej 12 roku życia 1,3 g/m<sup>2</sup>/dobę
- u osób powyżej 12 roku życia i masie ciała większej niż 50 kg 2 g/dobę

Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji Cystagonu®.

W badaniu *Dutertre* w przypadku pacjentów o masie ciała ponad 50 kg średnie dawkowanie cysteaminy wynosiło 1,9 g/ dobę, natomiast u pacjentów o masie ciała nie większej jak 50 kg średnia dawka wyniosła 1,2 g/m<sup>2</sup>/dobę.

Grupa limitowa i podstawa limitu

Założono utworzenie **odrębnej grupy limitowej**:

- nie istnieje refundowany lek, który posiadałby taką samą nazwę międzynarodową jak preparat Cystagon®
- nie istnieje refundowany lek posiadający inną nazwę międzynarodową lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania

Zgodnie z art. 15 ust. 11 Ustawy o refundacji leków

Tabela 29.



- zgodnie

z art. 15 ust. 11 ustawy o refundacji leków.

Tabela 30.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podano źródła danych. Kluczowe założenia ustalono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Mając na uwadze specyfikę wnioskowanego wskazania (choroba rzadka) analitycy AOTM nie zgłaszają uwag to takiego sposobu postępowania.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet płatnika publicznego nie jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Weryfikacja danych przeprowadzona przez analityków AOTM wykazała, że zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy aktualizacja poziomu finansowania leków i wyceny świadczeń nie wpływa na zmianę końcowego wnioskowania.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Cystagon® nie był do tej pory refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie danych NFZ dot. liczby osób z rozpoznaniem E72.0 korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej w latach 2009-2013 (dane za 2013 rok obejmują 3 kwartały). Liczba pacjentów w okresie I-III kwartału 2013 roku wnosi 30. Można szacować, że w całym 2013 roku leczono ok. 40 pacjentów. Dane przekazane przez NFZ są zbliżone do założeń wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b> (pacjenci zdiagnozowani + prognozowana liczba pacjentów niezdiagnozowanych)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku ( <b>sc. istniejący</b> )	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku ( <b>sc. nowy</b> ) – pacjenci włączeni do programu	[redacted]

Zgodnie z analizą wnioskodawcy [redacted]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wskazana w rejestrze liczba chorych na cystynozę w Polsce jest zaniżona, jednak oszacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce poprzez ekstrapolację dostępnych danych epidemiologicznych z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników. [redacted]

Tabela 33.


Tabela 34. Zestawienie zużytych zasobów oraz poniesionych kosztów różniących w ramach leczenia cystynozy

Zużyte zasoby oraz poniesione koszty	Leczenie cysteaminą	Terapia bez cysteaminy
Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych kontrolnych w ramach programu lekowego/rok	4	-
Koszt wizyty ambulatoryjnej kontrolnej w ramach programu lekowego	104,00 PLN*	-
Liczba wizyt kwalifikacyjnych i monitorujących leczenie enzymatyczną terapią zastępczą/rok	1-2	-
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (stawka roczna – ryczałt)	325,00 PLN*	-
Koszt monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą	-	372,32 PLN**
Dzienny koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	0,64 PLN***	-

\* W analizach załączonych do wniosku refundacyjnego powołano się na źródła nieaktualne na dzień złożenia wniosku (nieaktualne Zarządzenia Prezesa NFZ). Po analizie Zarządzeń Prezesa NFZ aktualnych na dzień złożenia wniosku, zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, nie stwierdzono zmian mających wpływ na końcowe wnioskowanie.

\*\* W ramach oceny analizy ekonomicznej zaktualizowano koszty monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą. Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, nie stwierdzono zmian mających wpływ na końcowe wnioskowanie.

\*\*\* Koszt oszacowany na podstawie załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2012 r. nieaktualnego na dzień złożenia wniosku. Jako najtańszy z perspektywy pacjenta preparat zawierający omeprazol w dawce 20 mg wybrano Goprazol 20 mg. Dokument aktualny na dzień złożenia wniosku stanowi załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24.04.2013 r. Zgodnie z tym załącznikiem najtańszy preparat z perspektywy pacjenta zawierający omeprazol w dawce 20 mg to Omeprazole Genoptim 20 mg (zaktualizowany dzienny koszt refundacji dawki 40 mg w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych wynosi 0,56 PLN). Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy aktualizacja kosztów nie wpływa na zmianę wnioskowania.

**Tabela 35. Zestawienie rocznych kosztów leczenia cystynozy**

Roczne koszty terapii	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]
Koszt wizyt ambulatoryjnych kontrolnych w ramach programu lekowego	416*	-
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą w chorobach ultra rzadkich	325*	-
Koszt monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą	-	372,32**
Koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	8,91***	-
Suma, 1 rok		372,32**
Suma, 2 rok i kolejne		372,32**

\* W analizach załączonych do wniosku refundacyjnego powołano się na źródła nieaktualne na dzień złożenia wniosku (nieaktualne Zarządzenia Prezesa NFZ). Po analizie Zarządzeń Prezesa NFZ aktualnych na dzień złożenia wniosku, zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, nie stwierdzono zmian mających wpływ na końcowe wnioskowanie.

\*\* W ramach oceny analizy ekonomicznej zaktualizowano koszty monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą. Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, nie stwierdzono zmian mających wpływ na końcowe wnioskowanie.

\*\*\* W ramach oceny analizy wpływu na budżet płatnika zaktualizowano dale i dokonano ponownych obliczeń. Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, nie stwierdzono zmian mających wpływ na końcowe wnioskowanie.

**Tabela 36. Całkowite wydatki budżetu NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów w kolejnych latach analizy**

Tabela 37. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian parametrów analizy:

- wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce (2012 rok)  
[redacted]
- okres zdiagnozowania pacjentów z nierozpoznaną w chwili obecnej (2012 rok) cystynozą w Polsce (w ciągu 1 roku lub 3 lat);
- wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy (przedział od 250 mg do 500 mg, wzrost co 50 mg).

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości

[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[Redacted]				

Analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wartości kosztu inkrementalnego występują w przypadku przyjęcia następujących parametrów:

- Wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość maksymalna (wzrost kosztu inkrementalnego w zakresie od 23 do 80%),
- Wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość minimalna skrajna (spadek kosztu inkrementalnego w zakresie od 14 do 51%),
- Wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 250 mg (spadek kosztu inkrementalnego o 35%),
- Wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 500 mg (wzrost kosztu inkrementalnego od 18 do 21%),
- Okres zdiagnozowania pacjentów z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą 1 rok (wzrost kosztu inkrementalnego największy w pierwszych latach programu – od wzrostu o 64% w drugim roku do 6% w roku piątym).

## Analiza scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny skonstruowano przy przyjęciu następujących założeń:

- Brak niezdiagnozowanych przypadków cystynozy nefropatycznej w Polsce (wariant populacji minimalny skrajny),
- Wielkość dawki dziennej cysteaminy 1,4 g

Scenariusz maksymalny skonstruowano przy przyjęciu następujących założeń:

- Chorobowość cystynozy w Polsce na poziomie Europy Zachodniej (Francja) – 1,6 przypadków na 1 mln osób (wariant populacji maksymalny),

- Wielkość dawki dziennej cysteaminy 1,8 g [redacted],

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Tabela 39. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 40. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## Perspektywa pacjenta

Z kosztów uwzględnionych w bieżącej analizie, pacjent współfinansuje jedynie leczenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cysteaminy (zaburzenia układu pokarmowego leczone inhibitorem pompy protonowej).

**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa pacjenta**

Lata analizy	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1 rok	0,00	120,11	<b>120,11</b>
2 rok	0,00	163,50	<b>163,50</b>
3 rok	0,00	205,72	<b>205,72</b>
4 rok	0,00	246,78	<b>246,78</b>
5 rok	0,00	286,71	<b>286,71</b>

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet płatnika stanowiącej załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cystagon® były nieaktualne na dzień złożenia wniosku. Analitycy AOTM przeprowadzili weryfikację i aktualizację obliczeń i uznali, że zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, aktualizacja danych nie wpływa na ostateczne wnioskowanie.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce związanych z wprowadzeniem refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0)”. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta (w formie skróconej) w pięcioletnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu kosztów leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®), koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem cysteaminą (leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych), koszty weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą w ramach programu zdrowotnego, koszty wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyczna) u chorych nie leczonych cysteaminą.

Całkowite wydatki budżetu NFZ w sytuacji refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego są wyższe w porównaniu ze scenariuszem zakładającym brak refundacji o:



[redacted]

Nie stwierdzono błędów w założeniach analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, jednak dane wykorzystane do obliczeń lub ich źródła były nieaktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji zaktualizowano obliczenia, a wyniki wykazały, że zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, aktualizacja danych nie wpływa na końcowe wnioskowanie.

6.

[redacted]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

**Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska - KK** w dziedzinie nefrologii dziecięcej:

„Jedyna uwaga dotyczy braku uwzględnienia w programie leczenia zmian ocznych w przebiegu cystynozy. Udowodniono, że systemowo podawana cysteamina nie ma wpływu na eliminację kryształków cystyny w tym narządzie. Dla tej grupy chorych refundowana powinna być również cysteamina w postaci kropli ocznych, które mogą doprowadzić do całkowitej regresji zmian. Taki zapis należałoby wprowadzić”

**Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska** – KK w dziedzinie pediatrii metabolicznej

- 1) Program lekowy powinien dotyczyć postaci niemowlęcej i młodzieńczej (choć znacznie rzadziej występującej), ponieważ w postaci młodzieńczej występują takie same objawy ze strony nerek i oczu, tylko później i o mniejszym nasileniu. Jednak bez leczenia cysteaminą wszyscy pacjenci z postacią młodzieńczą w wieku 15-25 roku życia rozwijają schyłkową niewydolność nerek (wtórną do zajęcia kłębków nerkowych) [Nesterova et al. 2012]
- 2) W „kryteriach włączenia” ostatni punkt „Progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia” powinien być usunięty, ponieważ wiadomo, że leczenie cysteaminą nie zapobiega całkowicie rozwojowi zespołu cech Fanconi De Toni Debre (a więc progresji choroby), zwłaszcza u osób, u których rozpoznanie ustalono późno (a tak jest w większości przypadków) [Gahl et al. 2002, Kleta et al. 2004]
- 3) W sekcji „Badania przy kwalifikacji” w punkcie 4 oraz sekcji „Raz na 90 dni” w punkcie 3: powinno być zamiast „kreatyny” – „kreatyniny”.

[redacted]

„Ze względu na obiektywne trudności organizacyjne w Polsce dopuszczałbym rzadsze, tzn. 1/180 dnia zamiast 1/90 dni wykonywanie pomiarów stężenia hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej w ramach badań diagnostycznych monitorujących terapię Cystagonem (cysteaminą).

Wydaje się również, że konsultacje dermatologiczne mogłyby odbywać się rzadziej, tzn. 1/180 dni zamiast 1-90 dni.”

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez Wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych polega na:

- „zmianie podstawy limitu na najtańszy lek w grupie poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie, uzyskane dzięki upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników”.

Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych odpowiedników polegałoby na przekazywaniu komunikatów za pomocą udostępnionej bazy internetowej, broszur, biuletynów i ogłoszeń w mediach na temat:

- „lekach, uznawanych za podobne na tyle, że należą do wspólnej grupy limitowej – pacjenci powinni mieć podany skład grup limitowych;
- odpłatności za dany produkty leczniczy oraz kwocie refundacji obciążającej płatnika;
- jednostkowym koszcie dla pacjenta i NFZ (koszcie dziennej dawki leku), wskazując na leki najtańsze z perspektywy pacjenta i płatnika”.

Według założeń Wnioskodawcy upowszechnienie informacji o możliwości zakupu tańszego leku spowodowałoby zmianę struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, wzrost udziału w rynku leków tańszych, które po osiągnięciu 15,1% obrotu ilościowego w danej grupie limitowej, doprowadziłyby do obniżenia podstawy limitu – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika.

Jako konkretny przykład Wnioskodawca wskazał grupę limitową nr 83.0 - "Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego", gdzie zmiana podstawy limitu na produkt leczniczy Euthyrox N 150 (150 mcg, 50 tabletek, EAN: 5909991051617) spowoduje w 2-letnim horyzoncie czasowym uwolnienie środków w wysokości [redacted] co pozwoli na zaspokojenie wzrostu kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon ([redacted] [redacted]). Pozwoli to także wygenerować oszczędności w kwocie [redacted] rocznie.

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w cystynozie.

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii lekowej.

## 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

---

<sup>4</sup> na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do/>)

## 10. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Cystagon w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej</p>	<p>„Dane literaturowe dotyczące leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy jednoznacznie wskazują, że wcześniej podjęta terapia cysteaminą w sposób istotny opóźnia upośledzenie funkcji nerek oraz wystąpienie powikłań ze strony innych narządów. Zapobiega m.in. niedoczynności tarczycy, zwiększa roczny przyrost wzrostu a także masę mięśniową i jej siłę. Poprawia również czynność innych narządów i jakość życia pacjentów. Nieleczona choroba prowadzi natomiast do schyłkowej niewydolności nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego już w pierwszej dekadzie życia. Przytoczone dane przemawiają na rzecz finansowania preparatów zawierających cysteaminę ze środków publicznych.</p> <p>Należy podkreślić, że koszty zaniechania leczenia cysteaminą są wielokrotnie większe.”</p>	<p>„Merytoryczne argumenty przedstawione powyżej przemawiają na rzecz finansowania terapii.”</p>	<p>Jak w punkcie: „Argumenty za finansowaniem...”</p>
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej</p>	<p>„Cystynozą jest genetycznie uwarunkowaną wrodzoną wadą metabolizmu spowodowaną defektem w transporcie cystyny w lizosomach, co jest przyczyną wewnątrzkomórkowego gromadzenia się cystyny (w postaci kryształków) w prawie wszystkich tkankach i narządach tj. nerkach, wątrobie, śledzionie, rogówce, tarczycy, mózgu, mięśniach czy w szpiku kostnym. Leczenie cysteaminą skutecznie redukuje kumulację cystyny w lizosomach komórki, dlatego powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„U pacjentów, u których leczenie cysteaminą rozpoczęto późno (tj. w okresie już obecnych objawów klinicznych cystynozy w postaci zaawansowanej niewydolności nerek), efekty tego leczenia są porównywalne do</p>	<p>„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ przewlekłe leczenie cysteaminą powoduje redukcję gromadzenia cystyny w lizosomach. Wykazano dotychczas, że największą skuteczność uzyskano, gdy leczenie rozpoczęto wcześniej tj. przed ujawnieniem się objawów klinicznych; do</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		<p>stanu osób w ogólne nie leczonych.”</p>	<p>wieku 33 miesięcy życia (wg Markello et al. 1993). Cysteamina opóźnia lub hamuje dysfunkcję kłębków nerkowych i przyspiesza tempo wzrastania, choć często nie zapobiega rozwojowi tubulopatii [Gahl et al. 2002, Kleta et al. 2004]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki leczenie cysteaminą ma charakter prewencyjny dla rozwoju pozanerkowych objawów cystynozy (w tym dotyczących tarczycy, mięśni trzustki, narządu wzroku czy ośrodkowego układu nerwowego).</p>
<p>[Redacted] [Redacted] nefrolog dziecięcy [Redacted] [Redacted] [Redacted]</p>	<p>„Cysteamina (Cystagon) jest lekiem z wyboru w przyczynowej terapii zachowawczej pacjentów z cystynozą nefropatyczną, stosowanym od 1997 r., nie posiadającym obecnie alternatywy terapeutycznej w leczeniu tej choroby. Substancja ta reguluje genetycznie uwarunkowany zaburzony mechanizm transportu cystyny w lizosomach, zapobiegając tym samym wewnątrzkomórkowemu spichrzeniu tego aminokwasu. Pozwala to skutecznie spowalniać postęp choroby, w tym opóźniać wystąpienie powikłań narządowych, przede wszystkim niewydolności nerek, niedoczynności tarczycy, niewydolności trzustki, neuropatii, miopatii, niskorosłości i wielu innych. Opinia ta opiera się na wynikach badań naukowych zawartych w liczących się publikacjach międzynarodowych i rekomendacjach eksperckich. Pozytywna decyzja o finansowaniu tego leku ze środków publicznych oznaczałaby powszechną możliwość prowadzenia przyczynowej terapii u polskich pacjentów cierpiących na cystynozę i tym samym na poprawę ich losu. Poza argumentami natury medycznej i humanitarnej, uniknięcie lub opóźnienie wystąpienia powikłań tej choroby, w tym schyłkowej niewydolności nerek i konieczności prowadzenia leczenia</p>	<p>„Brak merytorycznych argumentów.”</p>	<p>„Na podstawie dostępnych publikacji naukowych i własnego doświadczenia klinicznego w omawianej dziedzinie wyrażam wysoce pozytywną opinię co do objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu państwa.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	nerkozastępczego wydaje się mieć również korzystny wymiar finansowy dla budżetu państwa. Podkreślenia wymaga fakt, że jednostkowy koszt leczenia w/w preparatem farmakologicznym jest wielokrotnie niższy niż leków aktualnie finansowanych w innych chorobach sierocych w ramach programów lekowych realizowanych w Polsce ze środków publicznych.”		

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-12499-1018/LP/13 (data wpływu do AOTM 17 grudnia 2013 r.) jest przygotowanie na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg kod EAN: 5909990213665 oraz Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg kod EAN: 5909990213689 w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E72.0)”. Wnioskodawca zabiega o umieszczenie ww. produktów leczniczych w oddzielnej nowej grupie limitowej, jako leki wydawane bezpłatnie. Nie złożono propozycji instrumentu podziału ryzyka. Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Cystynozą (ICD-10: E.72.0) to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, występujące z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń (tzw. choroba sieroca). W efekcie upośledzonego transportu cystyny dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów – nerek, oka, fibroblastów, tarczycy, trzustki i innych, co skutkuje m.in. uszkodzeniem i następczą niewydolnością nerek, rogówki, trzustki, niedoczynnością tarczycy, krzywicą i niedoborem wzrostu. Nieleczona cystynozą prowadzi do przedwczesnej śmierci, najczęściej z powodu niewydolności nerek. Celem leczenia przyczynowego jest obniżenie stężenia cystyny w komórkach. Aktualnie jedyną metodą leczenia jest postępowanie zachowawcze i objawowe (nawadnianie, uzupełnianie wodorowęglanów, fosforanów, witaminy D, tyroksyny, leczenie hormonem wzrostu). Szacowana wielkość populacji wg danych NFZ w 2012 r. wynosiła 40 osób.

### Alternatywne technologie medyczne

Dla przedmiotowego wskazania nie wskazano alternatywnych technologii medycznych, w szczególności refundowanych. Dotychczasowe leczenie obejmowało postępowanie objawowe i zachowawcze.

### Skuteczność kliniczna

Celem AKL Wnioskodawcy był systematyczny przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby (przed i po przeszczepie nerki). Ze względu na specyfikę choroby (brak aktywnego leczenia, leczenie głównie zachowawcze i objawowe) nie wskazano w AKL żadnego komparatora.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją występujące w postaci abstraktu, 9 badań nierandomizowanych dotyczących oceny skuteczności klinicznej cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej i 5 opisów przypadków.

W RCT *Clark* 1992 wykazano, że zastosowanie CYS utrzymuje średni klirens kreatyniny i normalne tempo wzrostu na stałym poziomie podczas 2-letniej terapii.

W nierandomizowanych badaniach uzyskano podobne rezultaty – w badaniu *Gahl* 1987 Zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu, utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny oraz powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok.

Wyniki badania *Markello* 1993 wykazały, że wśród osób nieleczonych CYS obserwowano 8-krotnie wyższe stężenie kreatyniny niż wśród osób leczonych CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim *compliance*; wśród osób rozpoczynających terapię CYS później zanotowano wyższy klirens kreatyniny niż u osób leczonych przed 2 r.ż. Ponadto wykazano IS różnice pomiędzy grupą A i C w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia ( $p=0,001$ ). Wykazano, że im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki *compliance*, tym w późniejszym wieku wystąpi niewydolność nerek. W grupie pacjentów nie leczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata).

Wyniki badania *Theodoropoulos* 1993 wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach.

W badaniu *Kimonis* 1995 wskazano, że wskaźnik *z-score* dla wzrostu zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (powyżej 2 r.ż.) oraz przy niewystarczającym zastosowaniu się do zaleceń leczenia (brak *compliance*).

W badaniu *van't Hoff* 1995 wykazano, że zastosowanie terapii CYS przyczynia się do zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 oraz 8 latach. Ponadto, leczenie cysteaminą powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.

W badaniu *Gahl* 2007 wykazano, że pacjenci otrzymujący długotrwałe leczenie CYS osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała, w późniejszym czasie wykonywano u nich przeszczep nerki, mieli niższy poziom cholesterolu oraz niższą częstość występowania powikłań oraz zgonów w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem leczenia ( $< 8$  lat). Ponadto, wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami byli leczeni CYS powyżej 8 lat.

Badanie *Vaisbich* 2010 wykazało, że w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CYS w wieku poniżej 2 roku życia odnotowano zwiększenie masy ciała podczas terapii cysteaminą – *z-score* wyjściowy wynosił  $-4,35$  ( $SD = 2,09$ ), a końcowy  $-2,78$  ( $SD = 2,46$ ) - wynik IS ( $p < 0,0001$ ).

Badanie *Greco* 2010 wykazało, że Zastosowanie cysteaminy, zwłaszcza od pierwszych lat życia i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.

W badaniu *Brodin-Sartorius* 2011 wykazano istotny wpływ leczenia CYS w prewencji cukrzycy w porównaniu z brakiem leczenia. W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy ( $p < 0,001$ ), w porównaniu do później wdrożonego leczenia ( $p = 0,049$ ). Wykazano także istotny wpływ leczenia CYS w prewencji chorób nerwowo-mięśniowych w porównaniu z brakiem

leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. ( $p=0,001$ ) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS) a także istotny wpływ leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. ( $p<0,001$ ) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS).

Uzyskane w badaniach typu *case-studies* wyniki pozwalają przypuszczać, że CYS jest skuteczna w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon<sup>®</sup> (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) należy oczekiwać, że u 35% pacjentów wystąpi działanie niepożądane. Do **bardzo często** ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą:

- *zaburzenia żołądka i jelit*: wymioty, nudności, biegunka
- *zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: anoreksja
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: letarg, gorączka

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych na początku leczenia cysteaminą, tymczasowe zaprzestanie podawania preparatu, a następnie stopniowe ponowne wprowadzanie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji preparatu. Podobnie redukcja dawki może przyczynić się do ustąpienia objawów niepożądanych (na podstawie wniosków z badania *Besouw 2011*, w którym opisano zmiany skórne, bóle kostno-mięśniowe oraz objawy neurologiczne w grupie 6 pacjentów).

[Redacted text block]

Informacje przedstawione w raporcie PSUR pozwalają wnioskować o bezpieczeństwie stosowania Cystagonu<sup>®</sup>.

We włączonym do analizy randomizowanym badaniu klinicznym nie uwzględniono bezpieczeństwa stosowania. W badaniach nierandomizowanych oraz opisach przypadków nie stwierdzono innych działań niepożądanych innych niż uwzględnione w PSUR lub Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystagon<sup>®</sup>.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cystagon w leczeniu postaci dziecięcej cystynozy nefropatycznej w odniesieniu do grupy kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

Dla porównania CYS z leczeniem objawowym i zachowawczym przeprowadzona została analiza kosztów-efektywności, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie analizy wyniesie [redacted], natomiast z perspektywy płatnika publicznego [redacted]; natomiast u pacjentów którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie analizy w perspektywie wspólnej wyniesie [redacted], a w perspektywie płatnika publicznego - [redacted].

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla zastosowania CYS w miejsce leczenia zachowawczego i objawowego wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż., zaś u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla zastosowania CYS w miejsce leczenia zachowawczego i objawowego wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii CYS nie przekracza obecnie obowiązującego progu opłacalności wynoszącego 111 381 PLN.

W przypadku scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto jednostkowego opakowania Cystagon, przy której wartość ICER jest równa progowi opłacalności wynosi dla porównania leczenia zachowawczego i objawowego z leczeniem CYS rozpoczętym u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla Cystagon 50 i 150 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

W przypadku scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto jednostkowego opakowania Cystagon, przy której wartość ICER jest równa progowi opłacalności wynosi dla porównania leczenia zachowawczego i objawowego z leczeniem CYS rozpoczętym u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla Cystagon 50 i 150 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Aktualizacja parametrów modelu wykonana przez Agencję wskazała na brak wpływu na ogólne wnioski.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana większości kluczowych parametrów analizy zmienia wartości ICER w zakresie od kilku do kilkudziesięciu procent. Największa zmiana uzyskana przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących CYS oraz 16 lat w grupie stosującej CYS w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie NFZ powoduje wzrost wartości ICUR o ponad 157%.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**



Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce związanych z wprowadzeniem refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0)”. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta (w formie skróconej) w pięcioletnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu kosztów leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®), koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem cysteaminą (leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych), koszty weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą w ramach programu zdrowotnego, koszty wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyka) u chorych nie leczonych cysteaminą.

Całkowite wydatki budżetu NFZ w sytuacji refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego są wyższe w porównaniu ze scenariuszem zakładającym brak refundacji o:



Nie stwierdzono błędów w założeniach analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, jednak dane wykorzystane do obliczeń lub ich źródła były nieaktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji zaktualizowano obliczenia, a wyniki wykazały, że zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, aktualizacja danych nie wpływa na końcowe wnioskowanie.

Analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wartości kosztu inkrementalnego występują w przypadku przyjęcia parametrów: wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość maksymalna (wzrost kosztu inkrementalnego w zakresie od 23 do 80%), wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość minimalna skrajna (spadek kosztu inkrementalnego w zakresie od 14 do 51%), wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 250 mg (spadek kosztu inkrementalnego o 35%), wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 500 mg (wzrost kosztu inkrementalnego od 18 do 21%), okres zdiagnozowania pacjentów z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą 1 rok (wzrost kosztu inkrementalnego największy w pierwszych latach programu – od wzrostu o 64% w drugim roku do 6% w roku piątym).



### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

- „Jedyna uwaga dotyczy braku uwzględnienia w programie leczenia zmian ocznych w przebiegu cystynozy. Udowodniono, że systemowo podawana cysteamina nie ma wpływu na eliminację kryształków cystyny w tym narządzie. Dla tej grupy chorych refundowana powinna być również cysteamina w postaci kropli ocznych, które mogą doprowadzić do całkowitej regresji zmian.”
- „Program lekowy powinien dotyczyć postaci niemowlęcej i młodzieńczej (choć znacznie rzadziej występującej), ponieważ w postaci młodzieńczej występują takie same objawy ze strony nerek i oczu, tylko później i o mniejszym nasileniu. Jednak bez leczenia cysteaminą wszyscy pacjenci z postacią młodzieńczą w wieku 15-25 roku życia rozwijają schyłkową niewydolność nerek (wtórna do zajęcia kłębków nerkowych).”
- „W >kryteriach włączenia< ostatni punkt >Progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia< powinien być usunięty, ponieważ wiadomo, że leczenie cysteaminą nie zapobiega całkowicie rozwojowi zespołu cech Fanconi De Toni Debre (a więc progresji choroby), zwłaszcza u osób, u których rozpoznanie ustalono późno (a tak jest w większości przypadków)” .
- „W sekcji „Badania przy kwalifikacji” w punkcie 4 oraz sekcji „Raz na 90 dni” w punkcie 3: powinno być zamiast „kreatyny” – „kreatyniny”.
- „Ze względu na obiektywne trudności organizacyjne w Polsce dopuszczałbym rzadsze, tzn. 1/180 dni zamiast 1/90 dni wykonywanie pomiarów stężenia hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej w ramach badań diagnostycznych monitorujących terapię Cystagonem (cysteaminą). Wydaje się również, że konsultacje dermatologiczne mogłyby odbywać się rzadziej, tzn. 1/180 dni zamiast 1-90 dni.”

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych i klinicznych odnoszących się do Cystagonu.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 12. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>Ariceta 2013</b>	Ariceta G., Lara E., Madrid A., Vilalta R., Munoz M., Chocron S., Cantarell C.: Long term outcome in cistinosis: prognosis is improved but growth failure persist in our series, Abstracts for IPNA Congress in Shanghai, China 2013, <i>Pediatr Nephrol</i> (2013) 28:1533–1689
<b>Besouw 2011</b>	Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, Lilien MR, McKiernan J, Nobili F, Schneider JA, Skovby F, van d, Van't H, Levchenko EN: Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. <i>J Pediatr</i> 2011;159:1004-1011.
<b>BIL Aptek 2013</b>	Informator o lekach, dostępne na <a href="http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search">http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search</a> (data dostępu 31-12-2013 r.)
<b>Brodin-Sartorius 2010</b>	Brodin-Sartorius A., Tete M.-J., Niaudet P., Antignac C., Guest G., Chadeaux-Vekemans B., Charbit M., Moysse D., Legendre C., Lesavre P., Cochat P., Servais A. : Evolution of nephropathic cystinosis in adults: Impact of cysteamine therapy. NDT Plus. Conference: 17th ERA-EDTA Congress - II DGfN Congress Munich Germany. Conference Start: 20100625 Conference End: 20100628. Conference Publication: (var.pagings). 3 (pp iii293-iii294), 2010.
<b>Brodin-Sartorius 2011</b>	Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moysse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A: Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. <i>Kidney Int</i> 2012;81:179-189.
<b>ChPL Cystagon</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cystagon
<b>ChPL Procysbi</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Procysbi
<b>Clark 1992</b>	Clark K. F., Franklin P.S., Reisch J.S., Hoffman H.J., Gahl W.A. Effect of cysteamine - HCL and phosphocysteamine dosage on renal function and growth in children with nephropathic cystinosis. <i>Clinical Research</i> , 1992, vol 40, nr 1 [abstrakt]
<b>DaSilva 1985</b>	Da Silva V.A. Zurbrugg R.P. Lavanchy P. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. <i>New England Journal of Medicine</i> (1985) 313:23 (1460-1463).
<b>Dohil 2003</b>	Dohil R, Newsbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine <i>J Pediatr</i> vol143 2 p 224
<b>Elenberg 2011</b>	Elenberg E.: Quality of life in cystinosis patients, Poster Session, <i>Pediatr Nephrol</i> (2011) 26:1591–1731
<b>EPAR Cystagon 2007</b>	European Public Assessment Report Cystagon 2007
<b>EPAR Procysbi 2013</b>	European Public Assessment Report Procysbi 2013
<b>FDA 2007</b>	FDA 2007 dostępne na: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020392s010 bl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020392s010 bl.pdf</a> (dostęp 31-12-2013 r.)
<b>FDA 2013</b>	Informacja nt. dopuszczenia Procysbi dostępne na <a href="http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm350091.htm">http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm350091.htm</a> (data dostępu 31-12-2013 r.)
<b>Gahl 1987</b>	Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Cor-den BJ, Schneider JA. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. <i>N Engl J Med.</i> 1987 Apr 16;316(16):971-7.
<b>Gahl 2002</b>	Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. <i>N Engl J Med.</i> 2002 Jul 11;347(2):111-21.
<b>Gahl 2007</b>	Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. <i>Ann Intern Med.</i> 2007 Aug 21;147(4):242-50.
<b>Greco 2010</b>	Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F: Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. <i>Pediatr Nephrol</i> 2010;25: 2459-2467.
<b>Grenda 2004</b>	Grenda R., Litwin M.: Choroby nerek u dzieci (wybrane zagadnienia), [W:] Nefrologia, red. Książek A., Rutkowski B., wyd. I., Lublin 2004, s. 577
<b>Kimonis 1995</b>	Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1995 Nov;80(11):3257-61.
<b>Kleta 2004</b>	Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, Gahl WA. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. <i>J Pediatr.</i> 2004 Oct;145(4):555-60.
<b>Langman 2012</b>	Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschenes G, Cornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S, Bagger MJ, Rioux P: A Randomized Controlled Crossover Trial with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate in Nephropathic Cystinosis: Effectiveness on White Blood Cell Cystine Levels and Comparison of Safety. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2010.

<b>Langman 2013</b>	Langman CB, Rioux P, Greenbaum L, Deschenes G, Grimm PC, Cochat P, Morin D, Naudet P, Corenelissen E, Ellenberg E: Extended Treatment of Patients with Cystinosis and CKD with RP103 Demonstrates Efficacy and Safety, Abstracts for the IPNA Congress, 30 August - 3 September 2013, Shanghai, China, <i>Pediatr Nephrol</i> (2013) 28:1347–1378
<b>Markello 1993</b>	Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. <i>N Engl J Med.</i> 1993 Apr 22;328(16):1157-62.
<b>Midgley 2011</b>	Midgley JP, El-Kares R, Mathieu F, Goodyer P: Natural history of adolescent-onset cystinosis. <i>Pediatr Nephrol</i> 2011;26:1335-1337.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie MZ z dnia 25.10.2013 r. ws Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
<b>Orphanet 2013</b>	Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, Prevalence of rare diseases: Bibliographic data Listed in alphabetical order of disease or group of diseases, 2013 dostępne na <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a> (dostęp 30-12-2013 r.)
<b>Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant</b>	Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant. Czym jest ostre odrzucanie przeszczepu? Czy w czasie ostrego odrzucania przeszczep się usuwa? opr. Durlik M <a href="http://www.federacijapacjentow.pl/przeszczeprodziny/?biorca,28">http://www.federacijapacjentow.pl/przeszczeprodziny/?biorca,28</a> .
<b>Poltransplant 2012</b>	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny, Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „Pol-transplant”, Warszawa 2012, 1 (20).
<b>Poltransplant 2013</b>	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny, Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „Pol-transplant”, Warszawa 2013, 1 (20).
<b>Proesmans 1987</b>	Proesmans W, Baten E, Hoogmartens J, Bruyneel P. Nephropathic cystinosis: effect of long-term cysteamine therapy. <i>Clin Nephrol.</i> 1987 Jun;27(6):309-12.
<b>Program Lekowy Cystagon</b>	Program lekowy „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0).
<b>Reznik 1991</b>	Reznik v., Adamson M., Raymond D., Adelman J. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. <i>The journal of Pediatrics</i> 1991, vol 119, nr 3.
<b>Rutkowski 2010</b>	Rutkowski B, Postępy w leczeniu nerkozastępczym w Polsce i na świecie, <i>Przew Lek</i> 2010; 2: 64-69.
<b>Sadek 2013</b>	Sadek S.A., El-Tantawy A., Nasr M. Infantile nephropathic cystinosis: Case series and review of literature, <i>Kuwait Medical Journal.</i> 45 (1) (pp 55-59), 2013.
<b>Sooahoo 1997</b>	Sooahoo N, J. Schneider, Kaplan R, A Cost-Effectiveness Analysis of the Orphan Drug Cysteamine in the Treatment of Infantile Cystinosis, <i>Med Decis Making</i> 1997; 17: 193 – 198.
<b>Theodoropoulos 1993</b>	Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. <i>JAMA.</i> 1993 Nov 10;270(18):2200-4.
<b>USRDS 2011</b>	U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
<b>Vaisbich 2010</b>	Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. <i>Nephron Clin Pract.</i> 2010;114(1):c12-c18.
<b>van't Hoff 1995</b>	van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. <i>Pediatr Nephrol.</i> 1995 Dec;9(6):685-9.
<b>Zawadzki 2004</b>	Zawadzki J.: Wrodzone choroby cewek nerkowych [W:] <i>Nefrologia</i> , red. Książek A., Rutkowski B., wyd. I., Lublin 2004, s. 550

### Korespondencja

1	Korespondencja z MZ z dnia 17-12-2013 r. znak: MZ-PLA-460-12499-1018/LP/13
2	Korespondencja z MZ z dnia 23-12-2013 r. znak: AOTM-DS-4351-10(2)/[REDACTED]/2013
3	Korespondencja MZ z Podmiotem Odpowiedzialnym z dnia 27-12-2013 r. znak: MZ-PLR-460-19374-5/MKR/13
4	Korespondencja MZ z Podmiotem Odpowiedzialnym z dnia 27-12-2013 r. znak: MZ-PLR-460-19375-4/MKR/13
5	Korespondencja z MZ z dnia 16-01-2014 r, znak: MZ-PLR-460-19374-6/MKR/14
6	Korespondencja z MZ z dnia 16-01-2014 r, znak: MZ-PLR-460-19375-5/MKR/14
7	Korespondencja z Podmiotem Odpowiedzialnym z dnia 17-01-2014 r.
8	Korespondencja z KK prof. dr hab. n. med. D. Zwolińską z dnia 17-01-2014 r.

9	Korespondencja z KK dr hab. n. med. J. Sykut-Cegielską z dnia 27-01-2014 r.
10	Korespondencja z ██████████ z dnia 27-01-2014 r.
11	Korespondencja z NFZ z dnia 30-01-2014 r. znak: CF/DSOZ/2014/076/0085/W/02475/RbW
12	Korespondencja z NFZ z dnia 03-02-2014 r. znak: NFZ/CF/DSOZ/2014/075/0131/W/03344/PB

### 13. Załączniki

Zal. 1	██████████ Aktualizacja jakościowego przeglądu badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, Analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków 2012 r.;
Zal. 2	██████████ Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet, Instytut Arcana, Kraków 2012 r.;
Zal. 3	██████████ Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina), Instytut Arcana, Kraków 2012 r.
Zal. 4	1.Strategie wyszukiwania publikacji (AKL) 2.Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań 3.Strategie wyszukiwania publikacji (inne analizy ekonomiczne) 4.Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań 5.Strategie wyszukiwania publikacji (wyszukiwanie wartości użyteczności) 6.Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań

### 14. Spis tabel

Tabela 1. Liczba osób w Polsce korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem ICD-10: E72.0.....	10
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych.....	12
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego .....	12
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego .....	13
Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	16
Tabela 7. Charakterystyka badania <i>Langman 2013</i> .....	21
Tabela 8. Charakterystyka badania <i>Ariceta 2013</i> .....	22
Tabela 9. Charakterystyka badania <i>Sadek 2013</i> .....	23
Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności cysteaminy w badaniu randomizowanym.....	37
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności cysteaminy w badaniach nierandomizowanych .....	38
Tabela 14. Opis przypadku ( <i>Besouw 2011</i> ).....	48
Tabela 15. Działania niepożądane ██████████ .....	48
Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	55
Tabela 17. Cena produktu leczniczego Cystagon.....	57
Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ).....	58
Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	65
Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. oraz po ukończeniu 2 r.ż. z w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż. ....	67
Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż. ....	68
Tabela 22. Zestawienie kosztów dla porównania leczenia CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie czasowym do ukończenia 50 r.ż. ....	68

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych Wnioskodawcy; perspektywa wspólna / (perspektywa płatnika) .....	70
Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ).....	71
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ).....	73
Tabela 27. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ).....	74
Tabela 28. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości – parametry związane z największą niepewnością; perspektywa wspólna / (perspektywa NFZ).....	74
Tabela 29. [REDACTED] .....	82
Tabela 30. [REDACTED] .....	82
Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.....	83
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej .....	84
Tabela 33. [REDACTED] .....	85
Tabela 34. Zestawienie zużytych zasobów oraz poniesionych kosztów różniących w ramach leczenia cystynozy.....	85
Tabela 35. Zestawienie rocznych kosztów leczenia cystynozy .....	86
Tabela 36. Całkowite wydatki budżetu NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów w kolejnych latach analizy .....	86
Tabela 37. [REDACTED] .....	87
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości .....	88
Tabela 39. [REDACTED] .....	91
Tabela 40. [REDACTED] .....	91
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa pacjenta .....	92
Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA .....	95
Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Cystagon w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą .....	98

## 15. Spis rycin

Ryc. 1 Schemat modelu .....	58
-----------------------------	----