



Opinia nr 47/2018
z dnia 9 listopada 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu:
cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0).

Produkt leczniczy Cystagon, w 2014 roku, był przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu „leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E 72.0)”. Zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości (nr 63/2014 i 64/2014), jak i Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 55/2014) były pozytywne w odniesieniu do objęcia refundacją przedmiotowego produktu leczniczego.

Należy wskazać, że zgodnie z informacjami pochodzącymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, produkt leczniczy Cystagon do 30 czerwca 2018 roku był refundowany w ramach programu lekowego B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Od dnia 1 lipca 2018 r. zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, program nie jest finansowany ze środków publicznych.

W ramach predefiniowanych kryteriów wyszukiwania nie odnaleziono nowszych dowodów naukowych niż te, które zostały uwzględnione w procesie oceny w 2014 roku. Tym samym wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej



nie ulega zmianie w stosunku do jej poprzedniej oceny, gdzie uznano skuteczność merkaptaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Należy mieć przy tym na względzie pewne ograniczenia analizy, wśród których można wymienić: brak badań porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem, brak oceny profilu bezpieczeństwa terapii w odnalezionych badaniach, czy umiarkowaną wiarygodność dostępnych doniesień w świetle hierarchii dowodów naukowych (badania nierandomizowane, w większości retrospektywne). Jednakże biorąc pod uwagę ilość badań oraz dość liczne grupy pacjentów w kontekście rzadkości schorzenia można wnioskować o skuteczności stosowania merkaptaminy w ocenianym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do cystynozy nefropatycznej, wskazują merkaptaminę jako podstawowy lek stosowany w omawianej chorobie.

Eksperti kliniczni jednoznacznie wskazują na konieczność stosowania merkaptaminy w cystynozie nefropatycznej.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ oraz informacjami podanymi przez ekspertów, populacja docelowa może wynieść do 14 osób. Uwzględniając powyższe założenie, 3 miesięczna terapia wnioskowanym lekiem generowałaby wydatki płatnika publicznego na poziomie [REDACTED].

Jednocześnie warto wskazać, że tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej oparty na ratunkowym dostępie do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej i należy rozważyć ponowne objęcie finansowaniem merkaptaminy w ramach programu lekowego uwzględniającego populację docelową.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Cystynozą to rzadkie schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Choroba jest wynikiem mutacji genu CTNS, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystynozyny przez błonę lizosomalną. Z powodu defektu dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów m.in. nerek, oka, tarczycy, trzustki oraz w fibroblastach. Choroba jest dzielona na odmiany: niemowlęcą (95% populacji chorych), młodzieńczą oraz łagodną.

Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 mies. życia. Do jej objawów należy brak łaknienia i przyrostu masy ciała, wielomocz, polidypsja i skłonność do zaparć. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną, hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego, niewielki cewkowy białkomocz. Zaburzenia te prowadzą do odpornej na leczenie krzywicy i zwapnienia 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 w innych strukturach oka, retinopatia, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, uszkodzenie trzustki i łagodna cukrzyca, osłabienie siły mięśniowej, powiększenie wątroby, objawy mózdkowe i pozapiramidowe, niedobór wzrostu.

Choroba występuje z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego liczba chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce, zgodnie z danymi z rejestru Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej POLtube, wynosi 12 osób z postacią wczesnodziecięcą oraz 2 osoby z postacią młodzieńczą.

Wprowadzenie terapii farmakologicznej poprawiło rokowanie pacjentów. Leczenie doustne zmniejsza potrzebę terapii nerkozastępczej. Po przeszczepieniu nerki choroba nie powraca, niemniej postępuje w innych narządach i prowadzi do powikłań tj. zaburzenia połykania, choroby płuc, kardiomiopatie, które pogarszają rokowanie.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając odnalezione wytyczne, opinie ekspertów oraz charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowej) wskazujący na wykorzystanie wszystkich możliwych technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Cystagon zawiera substancję czynną merkaptaminę (syn. Cysteamina, CYS) w postaci kapsułek twardych á 150 mg.

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.

Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie potwierdzonej cystynozy nefropatycznej, zatem wskazanie wnioskowane pokrywa się z rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z brakiem odnalezionych badań, według predefiniowanych kryteriów wyszukiwania, nowszych niż odnalezione na potrzeby sporządzenia analizy weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dotyczącej „objęcia refundacją leku Cystagon we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą”, przedstawiono badania uwzględnione w powyższym opracowaniu. Przedstawiono badania randomizowane (lecz z grupą kontrolną przyjmującą również cysteaminę) oraz badania nierandomizowane. Ze względu na zbieżność wniosków płynących z poniższych badań, z dowodami naukowymi najniższej jakości odstąpiono od przedstawienia opisów przypadków. Pacjenci w większości z badań stosowali chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteaminę, które są uznane za różne formy cysteaminy. Do analizy włączono:

- 1 badanie z randomizacją:
 - Clark 1992 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne; celem badania było wykazanie biorównoważności dwóch dawek cysteaminy, zatem pacjenci w obu grupach otrzymywali cysteaminę; przeanalizowano wyniki 95 pacjentów;
- 9 badań nierandomizowanych:

- Gahl 1987 – grupa badana przyjmowała cysteaminę natomiast historyczną grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów z cystynozą leczonych przez ponad 28 miesięcy kwasem askorbinowym lub placebo; całkowita liczba pacjentów: 93 dzieci;
- Markello 1993 – badanie prospektywne; pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy:
 - grupa A: pacjenci nie leczeni CYS (liczba pacjentów=27);
 - grupa B: pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r.ż. lub przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak compliance); (liczba pacjentów=32);
 - grupa C: pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2 r.ż. lub z wysokim compliance (liczba pacjentów=32).
- Theodoropoulos 1993 – seria 36 przypadków dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną po transplantacji nerki; średni czas trwania terapii wynosił 5 lat;
- Kimonis 1995 – badanie retrospektywne; w badaniu analizowano wpływ cysteaminy na wzrost ciała u pacjentów z cystynozą; pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy:
 - grupa A: pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed 2 r.ż. z poziomem cystyny w leukocytach <2 nmol połowicznej cystyny/mg białka (liczba pacjentów: 28);
 - grupa B: pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak compliance) z poziomem cysteaminy >2 nmol połowicznej cystyny /mg białka (liczba pacjentów: 26);
 - grupa C: pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po 5 r.ż (liczba pacjentów=47)
- van't Hoff 1995 – badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną; celem badania była ocena skuteczności CYS w leczeniu pacjentów z cystynozą; liczba pacjentów= 59; chorzy zostali podzieleni na grupy:
 - grupa A: pacjenci bez przeszczepu nerki (liczba pacjentów:44);
 - grupa B: pacjenci po przeszczepie nerki (liczba pacjentów: 15).
- Gahl 2007 – seria 100 przypadków dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną (w tym 92 pacjentów po przeszczepie nerki); pacjentów podzielono grupy ze względu na czas leczenia cysteaminą: grupę leczoną ≥ 8 lat oraz leczoną < 8 lat;
- Vaisbich 2010 – wieloośrodkowe badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną; pacjenci otrzymywali CYS; liczba pacjentów: 102 podzielonych na 3 grupy:
 - grupa I: wszyscy pacjenci (102 pacjentów);
 - grupa II: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię CYS w wieku poniżej 2 roku życia (20 pacjentów);
 - grupa III: grupa historyczna; pacjenci, którzy nie byli leczeni CYS przed rokiem 1998 (18 pacjentów);
- Greco 2010 – badanie obserwacyjne; pacjenci przyjmowali CYS; liczba pacjentów: 23 z cystynozą nefropatyczną; mediana okresu obserwacji: 17,6 lat;
- Brodin-Sartorius 2011 – badanie obserwacyjne; liczba pacjentów: 86 z czego 75 osób otrzymywało CYS; mediana czasu trwania terapii: 17,4 lat;

W opracowaniu zastosowano współczynnik z-score, który jest miarą odległości danej obserwacji od wartości średniej, wyrażoną w odchyleniach standardowych.

Skuteczność kliniczna

Clark 1992

Autorzy badania wskazują, że utrzymany został średni klirens kreatyniny. Ponadto wskazują, że tempo wzrostu (mierzone parametrem HSS, ang. Height Standardization Score) zostało utrzymane, przy równoczesnym braku nadrobienia zaległości w rozwoju podczas 24 – miesięcznej terapii.

Gahl 1987

Wnioski autorów wskazują, że 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.

Markello 1993

W badaniu wykazano, że:

- Średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (ml/min/1,73 m²):
 - W grupie nie leczonej CYS średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH wynosił 8,0 (SD=4,8);
 - w grupie B (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r.ż. lub z brakiem compliance) wynosił 12,4 (SD=7,7);
 - w grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim compliance) wynosił średnio 57 (SD=20).

Autorzy badania wskazują, że pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie później (grupa B) mieli wyższy klirens kreatyniny po zakończeniu leczenia niż pacjenci zaczynający terapię CYS przed 2 r.ż. (grupa C).

- Średnie stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka) (SD):
 - 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).

Autorzy badania wskazują, że wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą A i C w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia.

Skuteczność praktyczna

Theodoropoulos 1993

W badaniu u wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach.

Kimonis 1995

Wyniki badania wskazują że:

- W grupie A zanotowano wskaźnik wzrostu pacjenta z-score= -2,17 (0,39);
- W grupie B zanotowano wskaźnik wzrostu pacjenta z-score= -3,04 (0,33);
- W grupie C zanotowano wskaźnik wzrostu pacjenta z-score= -4,07 (0,39).

Wnioski autorów wskazują, że wskaźnik z-score zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (powyżej 2 r.ż.) oraz przy niewystarczającym zastosowaniu się do zaleceń leczenia (brak compliance).

Przedstawione wyniki wykazały znaczące różnice w średnim wzroście pomiędzy analizowanymi grupami.

van't Hoff 1995

Wykazano, że stężenie kreatyniny w surowicy było znacząco niższe w grupie pacjentów leczonej CYS po 6 oraz 8 latach w porównaniu do grupy nieleczonej. Ponadto autorzy badania wskazują, że leczenie cysteaminą powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.

Gahl 2007

W badaniu 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.

Vaisbich 2010

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).

Greco 2010

W badaniu zaobserwowano, że zastosowanie cysteaminy, zwłaszcza od pierwszych lat życia i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.

Brodin-Sartorius 2011

W badaniu w odniesieniu do cukrzycy odnotowano że:

- U 11 pacjentów (27,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 16,6 lat);
- U 11 pacjentów (64,7%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 21,1 lat);
- U 26 pacjentów (89,7%), nieleczonych CYS wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 13,7 lat).

Analiza 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, w porównaniu do później wdrożonego leczenia.

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

Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono żadnych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cystagon.

Zgodnie z ChPL Cystagon, do działań niepożądanych występujących:

- bardzo często ($\geq 1/10$) należą: wymioty, nudności, biegunka, anoreksja, letarg i gorączka;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, ból głowy, encefalopatia, ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, nieprzyjemny zapach skóry, wysypka oraz osłabienie.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną technologię lekową z BSC. Ponadto odnalezione badania, pochodzące z opracowania Agencji z 2014 roku, są dowodami niższej jakości, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej terapii. W odnalezionych badaniach nie odnoszono się do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania BSC.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że wnioskowany lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt jednego opakowania leku Cystagon wynosi [REDAKTOWANO] brutto.

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem wynosi: [REDAKTOWANO]

Produkt leczniczy Cystagon jest stosowany w dawkach 350 mg co 6 godzin (4xdziennie), co przekłada się na 9 opakowań w ciągu 3 miesięcy terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, do 30 czerwca 2018 roku, w Polsce funkcjonował program lekowy B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”, z którego do 30 czerwca 2018 roku korzystało 6 pacjentów.

Zgodnie z danymi uzyskanymi od eksperta, który oparł poniższe informacje o Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) obecnie w Polsce jest 12 pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy oraz 2 pacjentów z postacią młodzieńczą.

Uwzględniając powyższe dane, szacowany koszt wydatków płatnika publicznego wyniósłby [REDAKTOWANO], w perspektywie 3 miesięcznej przy uwzględnieniu 14 pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne odnoszących się do praktyki klinicznej:

- T-CiS.bcn Group 2015 – Hiszpania;
- ESPN i ERA-EDTA 2014 – europejskie;

Obie odnalezione wytyczne wymieniają cysteaminę (syn. merkaptaminę) jako podstawę terapii w leczeniu wszystkich postaci cystynozy nefropatycznej. Ponadto, należy ją stosować u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku i statusu przeszczepu nerki.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.10.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4989.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (mercaptaminum) kapsułki twarde a 150 mg we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej

finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.