



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cystadrops (cysteamina)
we wskazaniu:

"Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.41.2018

Data ukończenia: 24 stycznia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Orphan Europe Sarl.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Orphan Europe Sarl 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Orphan Europe Sarl.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **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. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku
Bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CCA	Analiza konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis)
CCCS	Wynik gęstości kryształów w rogówce oka wg skali Gahl'a (ang. <i>Corneal Cystine Crystal Score</i>)
CCT	Centralna grubość rogówki
CD	Cena detaliczna
CH	Chlorowodorek cysteaminy
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTNS	Lizosomalne białko transportowe dla cystyny
CUA	Analiza kosztów-użyteczności
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CYS	Cystadrops
CZN	Cena zbytu netto
DCD	Głębokość odkładania się kryształów (ang. depth of crystal deposition)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment reports
ft4	Wolna tyroksyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IOP	Ciśnienie wewnątrzgałkowe
IS	Istotny statystycznie
IVCM	Mikroskopia konfokalna in-vivo (ang. in vivo confocal microscopy)

Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCT	Optyczna tomografia koherencyjna
PKB	Produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
POLtube	Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RpZ	Lek dostępny w aptece na receptę do zastrzeżonego stosowania
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
TEAE	Zdarzenia, które wystąpiły lub zaostrzyły się w zawiązku z leczeniem
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSH	Tyreotropina, hormon tyreotropowy
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
USG	Ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VA	ang. visual acuity
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37

4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.11.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.745.2018.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Cystadrops, (merkaptamina/cysteamina), krople do oczu, 3,8 mg/ml, fiolka 5 ml, EAN: 3663502000274
- Wnioskowane wskazanie: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”¹

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

- w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Orphan Europe SARL
Immeuble „Le Wilson”
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Francja

Wnioskodawca

Orphan Europe SARL
Immeuble „Le Wilson”
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Francja

¹ Wg zlecenia MZ. We wniosku wskazano jako załącznik program lekowy o nazwie: „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej”, niemniej załączony dokument jako nazwę programu lekowego podaje: „Leczenie cystynozy nefropatycznej”

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.11.2018 r., znak PLR.4600.745.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 15.11.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cystadrops (cysteamina), 3,8 mg/ml, krople do oczu, roztwór, fiolka 5 ml, EAN: 3663502000274;

w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4.12.2018 r., znak OT.4331.41.2018.AKJ.2. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.12.2018 r. pismem z dnia 24.12.2018 r.

Należy nadmienić, iż wniosek, który jest przedmiotem niniejszego opracowania został złożony w odpowiedzi na wezwanie MZ z dnia 18 grudnia 2017 r., w związku z rozpatrzonym wnioskiem o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, styczeń 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, styczeń 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, luty 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, Kraków, luty 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, grudzień 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, Kraków, grudzień 2018.
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, Kraków, grudzień 2018.
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystadrops w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.AKJ.2.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cystadrops, krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml, fio ka 5 ml, EAN: 3663502000274
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	S01XA21 Leki oftalmologiczne, inne produkty oftalmologiczne
Substancja czynna	Cysteamina (merkaptamina) w postaci chlorowodoru
Wnioskowane wskazanie	Leczenie rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u osób dorosłych i dzieci powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej w ramach programu lekowego: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”*
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Pomiędzy każdym zakraplaniem zaleca się zachować 4 godziny odstępu. Dawkę można stopniowo zmniejszać (do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli zakraplanej do każdego oka) w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło). W przypadku pominięcia przez pacjenta zakropienia jednej dawki należy go poinstruować, aby kontynuował leczenie, zakraplając kolejną dawkę. Dobowa dawka nie powinna przekraczać 4 kropli zakropionych do każdego oka.
Droga podania	Podanie do oka
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cysteamina ogranicza gromadzenie się kryształków cystyny w rogówce, działając jako środek eliminujący cystyny poprzez przemianę cystyny w cysteinę i mieszany dwusiarczek cysteiny i cysteaminy.

Źródło: ChPL Cystadrops

*Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym nazwa programu lekowego, w ramach którego miałby być stosowany lek Cystadrops brzmi „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej”. Załączony program lekowy nosi inną nazwę: „Leczenie cystynozy nefropatycznej” i zdaniem analityków Agencji nie pozwala na jednoznaczny identyfikację pacjentów z wczesnodziecięcą postacią choroby (pierwotnie zakładano włączenie leku Cystadrops do istniejącego programu lekowego (po modyfikacji), obejmującego leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną produktem Cystagon; realizacja ww. programu lekowego została zakończona 30 czerwca 2018 r., w związku z czym wnioskodawca zmienił nazwę i treść proponowanego programu). W analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej i analizie ekonomicznej populację docelową programu określono jako osoby z wczesnodziecięcą postacią choroby. Natomiast w analizie wpływu na budżet scharakteryzowano populację docelową jako pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Niemniej w oszacowaniach populacji docelowej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przyjęto liczebność populacji na podstawie danych dotyczących refundacji leku Cystagon, a więc populacji pacjentów z wczesnodziecięcą postacią choroby.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2017 r. EMA Numer pozwolenia: EU/1/15/1049/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cystadrops jest wskazany w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą

Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

*Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Cystadrops

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cystadrops był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 r. w ramach RDTL we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD10: E72.0).

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianej substancji czynnej

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia/Stanowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 389/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku</p>	<p>Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml we wskazaniu cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystadrops (mercaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD10: E72.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe słabej lub średniej jakości wskazują na skuteczność Cystadrops w zmniejszaniu złogów cystyny w rogówce w cystynozie nefropatycznej, ale niekoniecznie z poprawą jakości widzenia. Jest to jedyna skuteczna opcja terapeutyczna w tej chorobie, ale cysteamina może być przygotowana w aptece szpitalnej. Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cystynozy: hiszpańskiego zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) z 2015 r. oraz europejskie wytyczne ERA-EDTA z 2014 r. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, stosowanie kropli zawierających cysteaminę 6-12 razy dziennie jest jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, brak jest alternatywnych terapii dla kropli Cystadrops. Jednocześnie, istotnym problemem jest uciążliwość podawania źle tolerowanych kropli 5-12 razy dziennie, co może upośledzać adherencję pacjentów i prowadzić do marnotrawienia bardzo drogiego leku.</p> <p>Według ChPL produkt leczniczy Cystadrops zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz”. Leczenie tym produktem powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy. Wskazuje to na konieczność utworzenia w Polsce kilku ośrodków okulistycznych zajmujących się leczeniem cystynozy. Prawdopodobnie mogą one dysponować cysteaminą przygotowywaną w ich aptece szpitalnej.</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 14/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.</p>		<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (cysteamina/merkaptamina).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe dostatecznie uzasadniają finansowanie ze środków publicznych kropli Cystadrops. W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie (CHOC) oraz nierandomizowane (OCT-1), porównujące leczenie kroplami Cystadrops z terapią 0,1% chlorowodorkiem cysteaminy. W obydwu badaniach stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie gęstości kryształków cystyny w rogówce. Odnalezione rekomendacje wskazują na konieczność stosowania kropli z cysteaminą w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka. Jest to związane z faktem, iż rogówka nie jest ukrwiona, zatem stosowana doustnie cysteamina nie będzie skuteczna w tym zakresie. Ekspertki wskazują krople Cystadrops, jako jedyną dostępną w tej chwili terapię kroplami wytwarzanymi komercyjnie. Należy jednak zauważyć, że w badaniach włączonych do analizy stosowano krople wytwarzane w aptekach szpitalnych, a Rada Przejrzystości również wskazała na taką możliwość. Z uwagi na powyższe oraz konieczność przewlekłego stosowania preparatu, w dłuższej perspektywie zasadne wydaje się rozważenie możliwości uruchomienia wytwarzania kropli do oczu zawierających cysteaminę/merkaptaminę w polskich aptekach szpitalnych, spełniających standardy jakościowe dla wytwarzania preparatów podawanych do oczu.</p>

Należy również nadmienić, iż ocenie Agencji dwukrotnie podlegał lek Cystagon – doustna postać cysteaminy. Lek był oceniany w 2014 r. we wskazaniu obejmującym leczenie cystynozą nefropatyczną u pacjentów

z postacią wczesnodziecięcą w ramach programu lekowego. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes uznali za zasadne finansowanie ww. technologii medycznej ze środków publicznych.

Z pisma Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 08.10.2018 r., znak DGL.4450.229.2018 2018.53854.AWO (data wpływu do AOTMiT 11.10.2018 r.), przekazanego Agencji w ramach prac nad raportem OT.422.43.2018, wynika, że do 30 czerwca 2018 roku lek Cystagon refundowany był w ramach programu lekowego B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Od dnia 1 lipca 2018 r. zgodnie z obowiązującym wówczas obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, program nie jest finansowany ze środków publicznych.

Z uwagi na brak dostępu do terapii lekiem Cystagon w ramach programu lekowego, technologia ta została poddana kolejnej ocenie Agencji w 2018 r. w tym samym wskazaniu, jednak w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes uznali za zasadne finansowanie ww. technologii medycznej ze środków publicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Dawkowanie	[REDACTED]

Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego, które obejmuje leczenie rogówki u pacjentów z cystynozą (bez rozróżnienia poszczególnych form cystynozy: cystynozą nefropatyczną, cystynozą oczną). Warto nadmienić, iż w analizach problemu decyzyjnego, klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy jako wskazanie refundacyjne leku wymieniono wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej. Jedynie w analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń jako populację docelową wymieniono pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Niemniej w przeprowadzonych oszacowaniach wariantu podstawowego uwzględniono jedynie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią choroby. Szczegółowe komentarze dotyczące analizowanej populacji znajdują się w dalszych częściach AWA.

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją lek Cystadrops będzie dostępny w ramach programu lekowego przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Cystadrops odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie na liście leków refundowanych nie widnieje żaden lek stosowany we wskazaniu cystynozą nefropatyczną, analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej, tj. Cystadrops spełnia kryteria kwalifikacji do nowej grupy limitowej.

Należy również zauważyć, iż z obwieszczenia refundacyjnego została usunięta substancja czynna cysteaminą bitartras podawana doustnie (lek Cystagon) stosowana dotychczas w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”. Realizacja tego programu zakończyła się z dniem 30 czerwca 2018 r. (zarządzenie nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe). Pierwotnie planowano włączenie leku Cystadrops do istniejącego programu. Jednakże z powodu zakończenia realizacji programu dla leku Cystadrops utworzono nowy projekt programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)

do programu będą kwalifikowani pacjenci z wczesnodziecięcą postacią choroby. Aczkolwiek należy wskazać, iż łagodna postać zespołu Fanconiego występuje również w populacji pacjentów z młodzieńczą formą cystynozy nefropatycznej.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10

E72 Inne zaburzenia aminokwasów:

E72.0 Zaburzenia transportu aminokwasów:

- Cystynozą

- Cystynuria
- Zespół Fanconiego (-de Toniego) (-Debrégo)
- Choroba Hartnupów
- Zespół Lowego

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Cystynoza (ang. *cistinosis*, ICD-10: E.72.01) to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się kilka odmian choroby:

- niemowlęcą (*early onset*) cystynozę nefropatyczną, o ciężkim przebiegu i najwyższym stężeniu cystyny w leukocytach lub hodowli fibroblastów (5-10 nmol/mg białka);
- młodzieńczą (*late-onset*) cystynozę nefropatyczną o łagodniejszym przebiegu;
- łagodną (typu dorosłych, cystynoza oczna, nieneuropatyczna), przebiegającą bez uszkodzenia nerek (głównie objawy oczne (fotofobia)).

Epidemiologia

Cystynoza występuje z częstością ok. 1: 200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Należy wskazać, iż chorobowość jest różna w zależności od kraju. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynoza niemowlęca. Według Orphanet 2016 cystynoza młodzieńcza występuje u mniej niż 3% pacjentów.

Zgodnie z informacją przesłaną w dniu 28.12.2018 r. przez dr hab. n. med. Przemysława Sikorę, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, do Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) obecnie zgłoszonych jest 11 pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną w Polsce, w tym 3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 8 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki.

Zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej – pani prof. Danuty Zwolińskiej przekazanej w ramach prac nad wnioskiem dotyczącym objęcia refundacją leku Cystagon we wskazaniu leczenia cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą prowadzonych w 2013 r. wynika, że liczba chorych na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej to około 40-50 (w tym chorzy po transplantacji nerki). Biorąc jednak pod uwagę, iż dane uzyskane od prof. Sikory pochodzą z rejestru wydają się one bardziej odpowiadać rzeczywistej liczebności chorych w Polsce.

Etiologia i patogenez

Cystynoza 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.

Obraz kliniczny

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. Dziecko ma bardzo jasne włosy i bladoniebieskie oczy. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną (skutek proksymalnej utraty wodorowęglanów), hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego² (hiperfosfaturia, glikozuria, aminoaciduria), niewielki cewkowy białkomocz (ze zwiększonym wydalaniem lizozymu i β_2 -mikroglobuliny). 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.

² zespół Fanconiego jest następstwem złożonego defektu cewki bliższej, dotyczącej reabsorpcji aminokwasów, glukozy i fosforanów. Podstawowym i stałym następstwem defektu cewkowego jest uogólniona aminoacyduria, glikozuria oraz fosfaturia prowadząca do hipofosfatemii. Hipofosfatemii i kwasica cewkowa proksymalna oraz współistniejące zaburzenie syntezy 1,25(OH)₂D₃ upośledzają wzrost dziecka oraz prowadzą do krzywicy i osteomalacji, opornych na dawki witaminy D (skuteczne w krzywicy niedoborowej). Niemowlęca forma cystynozy jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego u dzieci i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek przed upływem 10 r.ż.

Najczęściej opisywanym ocznym przejawem cystynozy jest odkładanie się kryształów cystyny w spojówce i rogówce.

Według opinii eksperckich przekazanych w ramach prac nad raportem OT.422.43.2018 do najbardziej dotkliwych objawów cystynozy nefropatycznej w zakresie oczu są: przewlekłe zapalenie spojówek, światłowstręt, ślepotą.

Diagnostyka

Pierwszymi objawami cystynozy wczesnodziecięcej są: poliuria, polidypsja i zaburzenia rozwoju. Zaburzenia te w połączeniu z kwasicą metaboliczną, utratą elektrolitów, w tym przede wszystkim fosforu wskazują na istnienie wtórnego zespołu Fanconiego. Ponieważ cystynozą jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego w grupie dzieci, zawsze należy rozważyć diagnostykę różnicową (do rzadszych przyczyn zespołu należą: choroba Downa, zespół Lowe'a, wrodzona nietolerancja fruktozy, galaktozemia, tyrozynergia). Złogi cysteiny w rogówce, które są objawem patognomicznym cystynozy, rzadko można zaobserwować u dzieci w pierwszym roku życia, ale są widoczne u prawie wszystkich nieleczonych pacjentów w wieku 16 mies. Rozpoznanie potwierdza obecność cystyny w krwinkach białych oraz obecność mutacji w genie CTNS (gen kodujący cystynozynę – błonowe białko transportowe lizosomów dla cystyny).

Leczenie i cele leczenia

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/m²; w 4 porcjach) pod kontrolą stężenia cystyny w leukocytach (docelowo <1nmol/mg białka oraz lokalnym podawaniu kropli tego leku do oczu, gdyż lek podany systemowo nie wpływa na odkładanie cystyny w rogówce).
- Leczenie objawowe ma charakter substytucyjny: nawadnianie, uzupełnianie wodorowęglanów 2-10 mmol/kg/dobę, fosforanów, witaminy D, tyroksyny, leczenie hormonem wzrostu.
- Przeszczepienie w przypadku skrajnej niewydolności nerek.

Według opinii ekspertów przedstawionych w opracowaniu OT.422.9.2017 (raport dotyczący ratunkowego dostępu do leku Cystadrops) *doustne leczenie cysteaminą może zapobiec niektórym powikłaniom, znacząco hamuje postęp choroby i poprawia rokowanie. Nie dotyczy to narządu wzroku, którego leczenie musi być prowadzone przez miejscowe podawanie kropli z cysteaminą* (prof. Przemysław Sikora). Prof. Sykut-Cegielska zauważyła, iż rogówka jest narządem nieunaczynionym, stąd lek nie dociera do niej wraz z krwioobiegiem.

Przebieg naturalny i rokowanie

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.

Wzrost gęstości kryształków cystyny w oczach wzrasta wraz z wiekiem, prowadząc do światłowstrętu, kurczy powiek, keratopatii i nawracających nadżerek rogówki. U starszych pacjentów mogą wystąpić włókniste keratopatie, keratopatie taśmowe i obwodowe neowaskularyzacje rogówki. Rzadziej zgłaszanymi nieprawidłowościami są: jaskra, retinopatia barwnikowa, zwyrodnienie siatkówki.

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej – prof. Jolanta Sykut-Cegielska w opinii przekazanej w ramach prac nad raportem OT.422.43.2018, zaznaczyła, iż *zwraca się szczególną uwagę na długoterminowe skutki choroby, które miały mniejsze znaczenie przed wprowadzeniem terapii cysteaminą (doustną – przyp. analityka) (z powodu ciężkiego przebiegu choroby), ale nabierają znaczenia u pacjentów leczonych obecnie. Objawy okulistyczne takie jak światłowstręt, skurcze powiek, bolesne uszkodzenia rogówki, narastają z czasem i są uciążliwe dla pacjentów, utrudniając im codzienne funkcjonowanie. Bez zastosowania przyczynowego leczenia w postaci kropli z cysteaminą, odkładanie się kryształów cystyny postępuje, czemu towarzyszą cięższe objawy i częstsze powikłania.*

Źródło: OT.422.9.2017, Baumner 2018, OT.422.43.2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do dr. hab. n. med. Przemysława Sikory, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, prowadzącego Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie

Tubulopatii (POLtube). Obecnie do rejestru zgłoszonych jest 11 pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną, w tym 3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 8 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki. *Wszyscy oni (100%) mają powikłania oczne typowe dla tej choroby, wynikające z gromadzenia się kryształów cystyny w narządzie wzroku, w tym przede wszystkim w przednim odcinku oka. Kroplami Cystadrops jest leczonych obecnie 2 dzieci w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych z bardzo dobrym efektem (ustąpienie światłowstrętu, redukcja depozytów cystyny w rogówce).*

Według danych NFZ (pismo z dn. 19 września 2018 r., znak: DGL.4450.289.2018 2018.69787.PD) w latach: 2015 – 2018 zarejestrowano łącznie 7 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” (w 2017 i 2018 roku 6 osób rocznie, w 2017 r. 1 pacjent zaprzestał udziału w terapii, w 2018 do programu włączono 1 nowego pacjenta). Po zakończeniu finansowania leku w ramach programu lekowego, wszyscy pacjenci rozpoczęli stosowanie leku w ramach RDTL (leki podawane są pacjentom w szpitalach w Lublinie i Krakowie).

Ponadto w ramach RDTL od 2017 r. u 2 pacjentów pediatrycznych stosuje się produkt Cystadrops.

Dane otrzymane z NFZ nie umożliwiają weryfikacji informacji, czy pacjenci stosujący Cystadrops są też objęci terapią lekiem Cystagon. Biorąc jednak pod uwagę dane pochodzące z rejestru, z którego wynika, iż w Polsce jest obecnie troje dzieci z cystynozą nefropatyczną, należy wskazać, iż pacjenci pediatryczni leczeni lekiem Cystagon najprawdopodobniej stosują również terapię lekiem Cystadrops.

Tabela 6 Liczebność populacji wg danych NFZ

Liczba pacjentów:	Wiek	2015	2016	2017	2018* ^A
leczonych lekiem Cystagon w ramach Programu Lekowego	Dorośli	1	2	4	3
	Dzieci	2	2	2	3
leczonych lekiem Cystagon w ramach RDTL	Nd	-	-	-	6
leczonych lekiem Cystadrops w ramach RDTL	Nd	-	-	2	2

* dane obejmujące miesiące styczeń–październik

^Aw 2018 r. terapię lekiem Cystagon zakończono u jednego dorosłego pacjenta (23 lata), natomiast rozpoczęto u jednego pacjenta pediatrycznego (10 lat)

Nd – nie dotyczy

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji z wnioskowanym wskazaniem. Według nich obecna liczba chorych w Polsce to ok. 12-14 pacjentów (dwóch ekspertów oparło oszacowanie o dane z rejestru POLtube). Dodatkowo prof. Kiliś-Pstrusińska dokonała oszacowań na podstawie europejskich danych epidemiologicznych. Na podstawie powyższych obliczeń populacja pacjentów z cystynozą nefropatyczną mogłaby wynosić 40 osób. Wynik ten wydaje się znacznie zawyżony.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. nadzw. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	12	2-4	12	Szacunki własne
Prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej (woj. lubelskie)	13 (11 postać wczesnodziecięca; 2 postać młodzieńcza)	Choroba ultrazadka, incydentalne zachorowania ujawniane co kilka lat	100%	Dane POLtube (Rejestr polskich pacjentów z wrodzonymi tubulopatiami)
Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska Kierownik Pracowni Badań Urodynamicznych	1. Ok. 14 (POLtube)	Brak danych	Wszyscy chorzy według wskazań.	1. Rejestr Genetycznie Uwarunkowanych Tubulopatii (POLtube) 2. Oszacowanie na

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
USK im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu	2. Ok. 40			podst. europejskich danych epidemiologicznych

Odnosząc się do otrzymanych danych z rejestru POLtube, NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że łączna liczba pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu nowym oszacowana w analizie wpływu na budżet wynosząca 8 pacjentów rocznie wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym, biorąc pod uwagę fakt, iż dotychczas 6 pacjentów z cystynozą nefropatyczną stosowało lek Cystagon. Niemniej należy zwrócić uwagę, iż eksperci wskazali, iż wszyscy chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej będą leczeni produktem Cystadrops po objęciu go refundacją w ramach programu lekowego. Uwzględniając najnowsze dane pochodzące z rejestru POLtube byłoby to 11 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.01.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cystynozy: hiszpańską Zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) z 2015 r. oraz europejskie wytyczne ERA-EDTA z 2014 r. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi stosowanie kropli zawierających cysteaminę jest jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
T-CiS.bcn Group 2015 (Hiszpania)	<p>Rekomendacje dotyczą opieki nad pacjentami dorosłymi i młodzieżą z cystynozą.</p> <p>Leczenie zajęcia oczu w cystynozie wymaga, poza stosowaniem doustnej cysteaminy, również stosowania kropli do oczu zawierających ten związek. Strategia okulistyczna rozróżnia rodzaj stosowanej terapii od zajętej struktury oka.</p> <p><u>Zajęcie rogówki</u></p> <p>Odkładanie kryształków cystyny w rogówce powinno być leczone kroplami cysteaminy, ze względu na fakt, iż rogówka stanowi strukturę nieukrwioną, co w konsekwencji wpływa na brak efektywności leków doustnych. Rekomendowane jest stosowanie kropli do oczu zawierających 0,55% roztworu cysteaminy, podawane z częstotliwością 1 kropla do jednego oka 10-12 razy dziennie.</p> <p><u>Zajęcie struktur innych niż rogówka</u></p> <p>Doustna cysteamina jest skuteczna w przypadku zajęcia siatkówki i innych struktur ocznych. Częstość występowania retinopatii uległa zmniejszeniu dzięki systematycznemu stosowaniu cysteaminy doustnie.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy nie zadeklarowali istnienia konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano</i></p>
ERA-EDTA 2014	Rekomendacje dotyczą opieki nad pacjentami dorosłymi i młodzieżą z cystynozą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Europa)	<p>Stosowanie doustnej cysteaminy nie wpływa na odkładanie się kryształów cystyny w rogówce. Zaleca się, aby pacjenci stosowali miejscowo chlorowodorek cysteaminy w postaci kropli do oczu, które rozpuszczają kryształy i łagodzą objawy choroby u pacjentów w każdym wieku. W wytycznych zaznaczono, iż rekomendację oparto na wynikach badań, w których stosowano lek w stężeniu 0,55%, 6-10 x dziennie. Niemniej zaznaczono, iż większość pacjentów przyjmuje lek z mniejszą częstością – od 4 do 6 x dziennie, częściowo ze względu na fakt, iż stosowanie kropli powoduje pieczenie oczu (niskie pH roztworu).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali istnienie konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych.

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała, iż *nie ma innych poza stosowaniem preparatu Cystadrops, opcji leczenia zmian w rogówce u pacjentów z cystynozą*. Prof. Maria Zajączkowska i prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska również podały informację, iż brak jest w Polsce technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Najskuteczniejszą technologią w leczeniu chorych na cystynozę wg prof. Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, jest stosowanie cysteaminy (merkaptaminy) ogólnie i miejscowo w postaci kropli do oczu.

W zakresie potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii prof. Sykut-Cegielska wskazała, iż *w związku z możliwymi działaniami niepożądanymi (zaczerwienie oczu, ból oczu, itp.) oraz dużą częstością zakraplania, stosowanie się do zaleceń leczenia preparatem Cystadrops może być niewystarczające dla osiągnięcia optymalnego efektu leczenia*.

Ekspertki nie dostrzegły ryzyka nadużyć bądź niewłaściwego zastosowania.

W opiniach przedstawiono również propozycje rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu:

- Prof. Jolanta Sykut-Cegielska – *Stworzenie ośrodków referencyjnych oferujących kompleksową opiekę dla pacjentów z cystynozą; optymalnie w ramach narodowej strategii chorób rzadkich.*
- Prof. Maria Zajączkowska – *Umożliwienie dostępu do leczenia powikłań ocznych za pomocą kropli Cystadrops najlepiej w ramach jednego programu lekowego obejmującego równocześnie leczenie przyczynowe za pomocą doustnego preparatu z cysteamina (Cystagon). Inną potencjalną możliwością jest uzyskiwanie zgód Ministra Zdrowia na leczenie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, co wiąże się z obciążeniami administracyjnymi (konieczność wnioskowania do Ministra Zdrowia co 3 miesiące o wydanie zgody na kontynuację leczenia). Koszty leczenia zarówno kroplami Cystadrops, jak i preparatem Cystagon uniemożliwiają ich pokrywanie przez samych pacjentów lub przez placówki sprawujące nad nimi opiekę.*
- Prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska – *(...) leczenie winno być finansowane ze środków publicznych i odbywać się w ramach programu lekowego, co zapewnia ciągłość terapii i właściwe jej monitorowanie.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 124), obecnie w analizowanym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne.

Niemniej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych finansowany jest lek wnioskowany – Cystadrops oraz lek do stosowania ogólnego – Cystagon.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> Opinia ekspertów klinicznych z zakresu cystynozy – <i>na dzień dzisiejszy w Polsce nie stosuje się żadnych aktywnych interwencji u pacjentów z cystynozą z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka.</i> <i>Postępowaniem stosowanym u pacjentów z cystynozą z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka w Polsce jest stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. best supportive care), czyli zaleceń postępowania dla pacjentów, których celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję (...) stosowanie kropli nawilżających lub kropli o działaniu przeciwzapalnym w przypadku wystąpienia u tych pacjentów infekcji w obrębie oka oraz noszenie przeciemiających okularów w celu łagodzenia objawów związanych z występującym światłowstrętem.</i> Opinia AOTMiT dotycząca finansowania leku Cystadrops w ramach RDTL – <i>„(...) nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu. Na rynku polskim nie ma obecnie innych refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających cysteaminę stosowaną w kroplach. Nie zidentyfikowano również leków generycznych we wnioskowanym wskazaniu. (...)”</i> <p><i>Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego ustalone z ekspertami klinicznymi, opinię AOTMiT oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji w tym przypadku jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).</i></p>	<p>Wybór najlepszej terapii podtrzymującej jako komparatora, zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny. Brak jest, oprócz kropli zawierających cysteaminę leków stosowanych i rekomendowanych w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Nadmienić również należy, iż brak jest obecnie leków finansowanych ze środków publicznych, stosowanych w leczeniu przyczynowym objawów ocznych związanych z kumulacją kryształów cystyny u pacjentów z cystynozą wczesno-niemowlęcą.</p>

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami eksperckimi stosowanie kropli do oczu z cysteaminą stanowi jedyną terapię rekomendowaną w leczeniu objawów akumulacji kryształków cystyny u pacjentów z cystynozą. Ze względu na brak ukrwienia rogówki, nie ma możliwości leczenia powyższego schorzenia lekami doustnymi. Jednocześnie, brak jest obecnie na terenie Polski innych leków niż oceniany produkt (lek Cystadrops jest refundowany w ramach RDTL) refundowanych i nier refundowanych zawierających cysteaminę stosowaną w kroplach.

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż postępowaniem stosowanym u pacjentów w Polsce w sytuacji braku dostępu do kropli cysteaminą jest najlepsza terapia podtrzymująca, której celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników wpływających na progresję. W tym celu możliwe jest zastosowanie kropli nawilżających, łagodzących dyskomfort oka lub kropli z substancją aktywną w przypadku wystąpienia infekcji w obrębie oka oraz przeciemiających okularów (minimalizowanie efektów światłowstrętu).

W opracowaniu wnioskodawcy, w ramach rozważań dotyczących wyboru komparatora nie uwzględniono możliwości przygotowania kropli zawierających cysteaminę w ramach apteki szpitalnej, które w praktyce klinicznej są stosowane w krajach europejskich. W związku z tym, powyższe preparaty, szczególnie o 0,55% stężeniu cysteaminy (stężenie zbieżne z produktem Cystadrops) można rozważyć jako potencjalny komparator dla produktu Cystadrops. Niemniej jednak, brak jest jednoznacznych zaleceń w zakresie ich stosowania. Ze względu na m.in. różnice w procesie przygotowania oraz składzie formulacji aptecznych zawierających roztwór cysteaminy, właściwości oraz dawkowanie mogą być odmienne. Odnalezione doniesienia wskazują na konieczność częstszego dawkowania innych formulacji (wg wytycznych klinicznych lek o stężeniu 0,55%

powinien być podawany od 6 do 12 x dziennie), co ostatecznie wpływa na zachowanie właściwego *compliance*. Odnalezione doniesienia zwracają również uwagę na ograniczenia w zakresie trwałości i jakości oraz trudnościach w przechowywaniu powyższych produktów.

Ponadto, brak jest substancji czynnej cysteamina w aktualnej *Farmakopiei Polskiej XI 2017*³ oraz *Wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*⁴. W otrzymanych opiniach eksperckich również wskazuje się na brak dostępu do kropli z cysteamina przygotowanych w polskich aptekach szpitalnych. W związku z powyższym uznano, iż krople z cysteamina w różnych stężeniach procentowych, w postaci odmiennej formułacji, nie stanowią aktualnego postępowania u polskich pacjentów i nie stanowią właściwego komparatora.

Biorąc pod uwagę powyższe, analitycy Agencji uznali wybór komparatora dla produktu leczniczego Cystadrops za zasadny.

Jednocześnie należy zauważyć brak spójności analiz pod względem wyboru komparatora. W analizie klinicznej (AKL) w związku z brakiem danych oceniających produkt Cystadrops w porównaniu z wybranym komparatorem tj. BSC, uwzględniono badanie kliniczne, w którym terapia pacjentów w ramieniu komparatora opierała się na 0,10% formułacji cysteaminy. Jednocześnie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC, natomiast w analizie wpływu na budżet komparator stanowił Cystadrops stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

³ Farmakopea Polska, Wydanie XI, Warszawa 2017

⁴ Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 23) Załącznik Nr 1, http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Zalacznik_Nr_1_0.pdf

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina), krople do oczu, w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy głównej efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych, jak i przeglądów systematycznych i badań dot. skuteczności praktycznej)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, zdecydowano o możliwości włączenia danych klinicznych dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia. 	W ramach kryteriów wykluczenia wnioskodawca wskazał występowanie współistniejących chorób istotnie wpływających na przebieg leczenia kroplami Cystadrops. Przy czym nie wskazano konkretnych schorzeń i ich wpływu na efekty leczenia. Należy podkreślić, iż w przebiegu cystynozy może dochodzić do rozwoju wielu chorób towarzyszących takich jak: cukrzyca, miopia, zaburzenia neurologiczne, które pojawiają się wraz z postępem choroby. Należy wskazać, iż wnioskowana terapia będzie stosowana zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób dorosłych, w różnym stadium zaawansowania choroby.
Interwencja	Cystadrops (cysteamina, 3,8 mg/ml), w postaci kropli do oczu, w dawce jedna kropla do każdego oka 4 razy dziennie.	<ul style="list-style-type: none"> Niewłaściwa interwencja (inna substancja czynna, substancja czynna o innym stężeniu w preparacie oraz substancja czynna podawana w postaci innej formulacji niż produkt leczniczy Cystadrops), mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż miejscowa (do oka) droga podania, inny schemat podawania. 	W kryteriach włączenia sprecyzowano dawkowanie wnioskowanego leku – jedna kropla 4 razy dziennie. Tymczasem w części badań włączonych do analizy dawkowanie nie spełniało tego kryterium. Ponadto ChPL wskazuje, iż dawkę można stopniowo zmniejszać w zależności od wyników badań okulistycznych. W związku z powyższym zasadnym byłoby zawężenie dawkowania do maksymalnie 4 kropli.
Komparatory	BSC (najlepsza terapia wspomagająca).	<ul style="list-style-type: none"> Komparator inny niż BSC. 	Wnioskodawca w kryteriach kwalifikacji badań do analizy w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach w ramieniu komparatora wskazał BSC, nie wymieniając możliwości uznania jako BSC terapii z zastosowaniem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			<p>cysteaminy w niższych stężeniach. Jednakże do analizy włączono badanie, w którym komparator stanowił lek zawierający 0,1% roztwór chlorowodoru cysteaminy, stanowiący terapię aktywną. Wnioskodawca określił takie postępowanie jako podejście konserwatywne. Należy jednak wskazać, iż w przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC.</p> <p>Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6.</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ilości kryształów cystyny względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej in vivo (IVCM) – ogółem dla całej rogówki oraz w poszczególnych jej warstwach; zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS; nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta; głębokość odkładania się kryształów – DCD (ang. depth of crystal deposition) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane ogółem; miejscowe reakcje niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, podrażnienie, pieczenie); parametry okulistyczne: grubość centralna rogówki [μm] oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (analiza OCT), ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), wrażliwość na kontrast, ciśnienie wewnątrzgałkowe [mmHg]. 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, ekonomiki, farmakokinetyki, ocenające biodostępność lub biochemię leku. 	<p>Do głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy należały parametry dotyczące złogów kryształów cystyny w rogówce: całkowita zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej (pomiar za pomocą IVCM), głębokość osadzania kryształów, grubość rogówki oraz nasilenie światłowstrętu. Z wyjątkiem oceny światłowstrętu, powyższe parametry stanowią surogatowe punkty końcowe. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym w oparciu o doniesienia literaturowe, opinie ekspertów oraz włączone badania kliniczne. W wyjaśnieniu wskazano, iż zagęszczenie kryształów wpływa na stopień nasilenia fotofobii (Liang 2015). Ponadto, na podstawie opinii eksperckich oraz przeglądu Pinxten 2017, w którym analizowano metody stosowane w ocenie okulistycznej pacjentów z cystynozą, wykazano, iż powyższe parametry stanowią uznaną praktykę w ocenie stanu pacjenta oraz progresji choroby. Analitycy Agencji uznali przedstawione uzasadnienie za wystarczające. Związek z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi analizowanych punktów zastępczych został potwierdzony w opiniach eksperckich otrzymanych w ramach prac nad niniejszym zleceniem. Zasadność pierwszorzędowego punktu końcowego została zaakceptowana również w raporcie rejestracyjnym EMA (raport EPAR dla produktu Cystadrops).</p>
Typ badań	<p>Skuteczność kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją; badania z grupą kontrolną bez randomizacji; badania jednoramienne, badania bez randomizacji. <p>Skuteczność praktyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją; 	<ul style="list-style-type: none"> Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni); badania wtórne; badania przedkliniczne; liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, 	<p>Wnioskodawca w ramach kryteriów wykluczenia wskazał badania, w których liczba pacjentów wynosi <10. Ze względu na fakt, iż cystynozą stanowi chorobę ultraradką, kryterium to jest niezasadne. Kryterium to jest tym bardziej nieuzasadnione, ze względu na fakt, iż wnioskodawca, w związku z małą liczbą badań dotyczących oceny efektywności klinicznej analizowanej interwencji oraz przyjętym podejściem do komparatora, włączył badania o mniejszej liczbie</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne; • bazy danych (z uwzględnieniem rejestrów płatka i innych podmiotów). 	włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów).	uczestników.
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne (niezależne raporty HTA, przeglądy systematyczne) 	-	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane; • publikacje pełnotekstowe; • publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nieopublikowane; • dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne, listy, komentarze. 	Zawężenie kryteriów włączenia do badań opublikowanych uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłącznie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Ponadto, kryterium jest niespójne z zastosowanym podejściem analitycznym. W ramach AKL wnioskodawcy przeszukano rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia badań nieopublikowanych oraz włączono wyniki dostępne jedynie w raportach z badań klinicznych przekazanych przez wnioskodawcę.

*Kryteria selekcji badań do przeglądu zostały przedstawione w APD i AKL wnioskodawcy. Przy czym, kryteria włączenia w ramach powyższych analiz nie były w pełni spójne (komparator – doprecyzowanie dawkowania; inne kryteria – włączenie badań nieopublikowanych, W związku z tym, w powyższej tabeli zamieszczono i zweryfikowano kryteria przedstawiono w ramach AKL wnioskodawcy w rozdz. 1.3.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 30 stycznia 2018 r.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), towarzystw naukowych oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

W celu dokonania poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca dokonał przeszukania stron internetowych urzędów i agencji ds. leków: EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration) i URPLWMIPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Ponadto, przedstawiono dane pochodzące z francuskiego programu NPU (ang. Named Patient Use), umożliwiającego udostępnienie leku Cystadrops dla konkretnych pacjentów na wniosek lekarza prowadzącego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe interwencji – cysteamine, mercaptamine) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie weryfikacyjne zostało przeprowadzone dnia 21.11.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję (krople Cystadrops) z wybranym komparatorem, tj. BSC. Komparatorem dla produktu Cystadrops we włączonych badaniach pierwotnych był hydrochlorek cysteaminy (CH) 0,10% przygotowany w warunkach apteki szpitalnej.

Badania dla leku Cystadrops

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne:

- CHOC – badanie RCT, w którym porównywano krople Cystadrops 0,55% z hydrochlorkiem cysteaminy 0,10% (Liang 2017, raport EPAR i raport z przebiegu badania);
- OCT-1 – otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/IIa, w którym oceniano efektywność kliniczną kropli Cystadrops w 5-letnim okresie obserwacji (Labbe 2014, raport EPAR i raport z przebiegu badania).

Badania dla BSC

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie obserwacyjne, które zdaniem wnioskodawcy obrazuje skuteczność BSC:

- Gahl 2000 – obserwacyjne badanie, w którym przedstawiono dane na temat naturalnego przebiegu choroby tj.: wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce wraz w wiekiem u pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych odpowiadających przyjętym przez wnioskodawcę kryteriom włączenia.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w opracowaniu wnioskodawcy, wzorując na raporcie EPAR, przedstawiono podsumowanie wyników z innych badań klinicznych, w których stosowano krople z cysteaminą u pacjentów z cystynozą w różnych stężeniach procentowych i formułacjach. W związku z faktem, iż powyższe badania nie spełniają kryteriów włączenia do przedmiotowego opracowania zrezygnowano z ich prezentacji. Wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.6. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę dwóch badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W badaniu CHOC, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych dokonano oceny skuteczności kropli Cystadrops (CYS) względem kropli zawierających 0,10% hydrochlorek cysteaminy (0,10% CH). Jednoramienne badanie OCT-1, ukierunkowane było głównie na dostosowanie dawki oraz ocenę profilu bezpieczeństwa kropli Cystadrops. Pacjenci w początkowej fazie (30 dni) stosowali krople do oczu 0,1% chlorowodoru cysteaminy (CH) następnie do końca trwania badania produkt Cystadrops 0,55%. Badania stanowiły otwarte próby kliniczne.

Do badań CHOC i OCT-1 włączano odpowiednio pacjentów w wieku powyżej 2 i 3 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. W badaniu CHOC uczestniczyło 16 pacjentów w grupie stosującej CYS oraz 15 w grupie 0,10% CH, natomiast badanie OCT-1 liczyło 8 pacjentów. Analizę wyników przeprowadzono w przeliczeniu na liczbę oczu. Oceny punktów końcowych dokonywano po 30 i 90 dniach terapii w badaniu CHOC oraz po 5 latach w badaniu OCT-1, raportując różnice względem wartości początkowej.

W tabeli poniżej zaprezentowano również skróconą charakterystykę badania Gahl 2000, które wnioskodawca włączył do analizy jako badanie dotyczące skuteczności BSC.

Tabela 11. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<u>Badania dotyczące skuteczności leku Cystadrops</u>			
CHOC (publikacje: Liang 2017+ data on file, EPAR 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Orphan Europe	<u>Typ badania:</u> randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych <u>Interwencja:</u> Cystadrops 0,55%, 4 podania po jednej kropli do każdego oka dziennie <u>Komparator:</u> hydrochlorek cysteaminy (CH) 0,10%, 4 podania po jednej kropli do każdego oka dziennie <u>Informacje dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badanie dwuośrodkowe • typ hipotezy: superiority • okres obserwacji: 3 miesiące (90 dni) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, diagnoza cystynozy na podstawie stężenia cystyny w krwinkach białych (>1,5 nmola hemicystyny/mg białka); • obecność złogów kryształków cystyny w rogówce; • wiek ≥2 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci poniżej 2 r.ż.; • niekontrolowana choroba wątroby, sercowo-naczyniowa, neurologiczna, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • absolutna zmiana gęstości kryształów cystyny po 90 dniach terapii w porównaniu z wartością początkową oceniana na podstawie m kroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM), <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • fotofobia (wynik 0-5, gdzie 0 oznacza brak), • głębokość złogów kryształów cystyny (µm), • CCCS (ang. corneal cystine crystal score wg skali Gahl) - ilość nagromadzonych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • randomizacja ze stratyfikacją ze pod względem wyjściowego statusu IVCM (możliwość przeprowadzenia badania) i wieku pacjenta (≤ 11, 12-17, ≥ 18), randomizacja przeprowadzona przy pomocy systemu głosowego <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność, ocena I-rzędowego punktu końcowego: ocena w populacji PP (ang. per protocol) – 20 pacjentów, u których wykonano badanie IVCM (37 oczu). - bezpieczeństwo i II-rzędowe punkty końcowe: populacja FAS (ang. full-analysis set) – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, dla których dokonano co najmniej jednej oceny okulistycznej podczas terapii oraz dla których dostępne były wyniki oceny początkowej (ang. baseline). 	<p>nowotwór;</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od narkotyków/alkoholu w historii pacjenta; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; kobiety w wieku prokreacyjnym nie stosujące metod antykoncepcyjnych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 32 (liczba pacjentów poddana randomizacji)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> 1 (przed rozpoczęciem leczenia)</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do analizy:</u> 31</p> <p>Grupa Cystadrops: 15 (30 oczu) Grupa CH 0,10%: 16 (32 oczu)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów:</u> 17,1 ± 13,0 lat</p> <p>Grupa Cystadrops: 19,2 ± 15,5 Grupa CH 0,10%: 15,1 ± 10,3</p> <p>Wszyscy pacjenci poddani leczeniu ukończyli terapię. <i>Compliance</i> na podstawie kart pacjenta oszacowano na poziomie od 90-93% w grupie CYS oraz w grupie 88% 0,10%CH.</p>	<p>kryształków cystyny w rogówce*;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo.
<p>OCT-1 (publikacje: Labbe 2014 + data on file)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Orphan Europe</p>	<p><u>Typ badania:</u> otwarte, jednoramienne, nierandomizowane badanie kliniczne ukierunkowane na dostosowanie dawki, faza I/IIa</p> <p><u>Terapia początkowa:</u> pacjenci w początkowej fazie badania (30 dni) stosowali krople do oczu 0,1% chlorowodorku cysteaminy (CH) 3 – 5 x dziennie (średnio 4,0 ± 0,5)</p> <p><u>Terapia zasadnicza:</u> Cystadrops 0,55%, początkowo 3 – 5 x dziennie, w trakcie badania dostosowywano częstość podawania do stanu pacjenta. Po 30 i 90 dniach stosowania Cystadrops następowało dostosowanie dawki, która była utrzymywana do końca badania poza przypadkami pogorszenia stanu pacjenta</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 60 mies.</p> <p><u>Informacja dodatkowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w trakcie trwania badania doszło do zmiany stężenia substancji pomocniczej – karboksymetylocelulozy z 4,10% na 5,20%, w trakcie trwania badania pacjenci jednocześnie otrzymywali leczenie układowe cysteaminą (Cystagon, OrphanEurope). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej; zdiagnozowanej na podstawie typowych objawów klinicznych oraz stężenia cystyny w krwinkach białych ($>1,5$ nmol hemicystyny/mg białka); • obecność kryształów cystyny w rogówce potwierdzona za pomocą lampy szczelinowej; • wiek ≥ 3 lat; • pacjenci stosujący referencyjne krople do oczu z 0,1% chlorowodorkiem cysteaminy przez co najmniej 1 mies. co najmniej 3 razy dziennie; • pacjenci, będący w stanie stosować krople zgodnie z ustalonym schematem stosowania przez 6 mies. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nieunormowanymi zaburzeniami wątroby, chorobami sercowo-naczyniowymi, układu nerwowego, nowotworami; • wyniki badań laboratoryjnych przekraczające normy w przypadku uznania za istotne klinicznie; • pacjenci w przeszłości nadużywający alkoholu lub uzależnieni od narkotyków; • kobiety ciężarne lub karmiące; • pacjentki w wieku rozrodczym niestosujące efektywnych metod antykoncepcji; • pacjenci, u których przewiduje się brak przestrzegania zaleceń lekarskich lub długi okres obserwacji wydaje się trudny do osiągnięcia. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 8 (16 oczu) Obserwacje były zbierane niezależnie dla każdego oka.</p> <p><u>Średnia wieku (zakres):</u> 12,1 ± 4,6 lat (7 – 21)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana gęstości kryształków cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM); • ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Cystadrops. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • określenie najmniejszej skutecznej dawki. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ból podczas zakraplania wg wizualnej skali analogowej (0 – 100 mm), • ostrość wzroku (VA) w skali logMAR, • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA), • fotofobia w skali 0 – 5, • ilości nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce (CCCS wg Gahl), • głębokość osadzania kryształów w centralnej rogówce (DCD) ocenione za pomocą OCT, • centralna grubość rogówki (CCT) oceniana metodą OCT, • IOP ciśnienie wewnątrzgałkowe, • <i>compliance</i>, • ostre zaczerwienienie 50% powierzchni spojówek związane z podaniem produktu Cystadrops, która nie przemija po podaniu miejscowym epinefryny 1:1000, • nieprzemijający ból przeszkadzający w codziennej aktywności, • pogorszenie ostrości wzroku związane z uszkodzeniem

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> 0, wszyscy pacjenci włączeni do udziału w badaniu 8 (16 oczu), ukończyli 5-letni okres obserwacji. <u>Compliance</u> na podstawie kart pacjenta dziennik oszacowano na poziomie od 98% do 100%.</p>	rogówki większe niż jedna linia (> 5 liter) wg skali logarytmicznej.
Badanie dotyczące skuteczności BSC			
<p>Gahl 2000 <u>Źródło finansowania:</u> publiczne</p>	<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne retrospektywne, bez grupy kontrolnej <u>Interwencja:</u> naturalny przebieg choroby (w analizie przekrojowej) <u>Komparator:</u> brak <u>Informacje dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> na przestrzeni lat 1976-2000 dokonywano oceny pacjentów z cystynozą badanych w National Institutes of Health, USA (badanie jednośrodkowe); naturalny przebieg choroby oceniano metodą przekrojową i longitudinalną; w badaniu przeprowadzono również analizę skuteczności kropli z cysteaminą 0,55% w grupie reprezentatywnych 10 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w wieku od 1 do 32 lat. Ze względu na ograniczenia metodologiczne badania oraz odmienny skład (przygotowanie recepturowe) i schemat podawania kropli z cysteaminą, wyniki nie zostały uwzględnione w poniższym opracowaniu. <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Badanie podzielono na m.in. część przekrojową i longitudinalną.</p> <ul style="list-style-type: none"> W części przekrojowej badania, u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej (przed rozpoczęciem terapii miejscowej). Na podstawie fotografii oceniano zależne od wieku zagęszczenie kryształów cystyny (parametr CCCS). W części longitudinalnej prowadzono obserwację zmian w zakresie akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnego leczenia w związku ze swoją chorobą przez co najmniej 12 miesięcy. <p><u>Okres obserwacji:</u> Analiza przekrojowa: nie dotyczy (u pacjentów w różnym wieku dokonano badania IVCM, na podstawie którego przeprowadzono analizę wyników) Analiza longitudinalna: 12-113 miesięcy (średnia: 46 ± 12)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cystynozą nefropatyczną i oczną ocenianą na podstawie poziomu cystyny w leukocytach (powyżej 3 nmol hemicystyny/mg białka dla cystynozy nefropatycznej oraz powyżej 1 nmol hemicystyny/mg białka dla cystynozy ocznej); w analizie naturalnego przebiegu choroby uwzględniono jedynie pacjentów z cystynozą nefropatyczną; pacjenci dla których dostępne były zdjęcia rogówki oka wykonane w badaniu lampą szczelinową. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie przedstawiono.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Analiza przekrojowa (ang. cross-sectional analysis): 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, ocena naturalnego przebiegu choroby. Analiza longitudinalna (ang. longitudinal analysis): 9 reprezentatywnych pacjentów (spośród włączonych 170), nie stosujących miejscowego leczenia cysteaminą w co najmniej rocznym okresie obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> zagęszczenie kryształów cystyny w obrębie rogówki oka oceniane na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej u pacjentów z poszczególnych kategorii wiekowych (parametr CCCS wg skali Gahl: wynik 0-3, gdzie 0 oznacza czystość w centrum rogówki, a 3 największą rozpoznawalną gęstość kryształków)

BCVA – ang. *best corrected visual acuity*, CCCS – *cystinosis corneal crystal score*; CCT – ang. *central corneal thickness*, DCD – ang. *depth of crystal deposition*; IVCM – ang. *in vivo confocal microscopy*; OCT – optyczna koherentna tomografia; VA – ang. *visual acuity*;

*u dzieci, u których nie można było wykonać pomiaru za pomocą IVCM (punkt pierwszorzędowego), wynik CCCS stanowił podstawę oceny w zakresie ilości kryształów cystyny

Do głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach należały zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej (pomiar za pomocą IVCM – pierwszorzędowy punkt końcowy), głębokość osadzania kryształów, grubość rogówki oraz nasilenie światłowstrętu.

Poniżej zamieszczono opis współczynników ocenianych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Podstawowe parametry wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza/ współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
Zmiana gęstości kryształów cystyny w całej rogówce względem wartości początkowej (wynik IVCM)	Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) w całej rogówce oka (ocena gęstości kryształów, w skali od 0 do 4, gdzie: 0 = brak kryształów; 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym). W ocenie całkowitej zmiany, sumowano wyniki oceny dokonywanej 7 warstwach rogówki – wynik 0-4 dla każdej z warstw rogówki; łączny wynik 0-28.	Większa redukcja oznacza poprawę w zakresie ilości zakumulowanych kryształów cystyny
Zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej (wynik CCCS)	Zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej w całej rogówce oka wg skali Gahla (parametr CCCS – corneal cystine crystal score) – możliwe wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna gęstość kryształów) z odstępami 0,25.	Większa redukcja oznacza poprawę w zakresie ilości zakumulowanych kryształów cystyny
Głębokość osadzania się kryształów cystyny (wynik OCT)	Głębokość osadzania się kryształów cystyny [µm] – głębokość osadzania się kryształów cystyny (DCD, ang. depth of crystal deposition) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (ang. optical coherence tomography, OCT) przedniego odcinka gałki ocznej.	Większa redukcja głębokości osadzania oznacza poprawę
Nasilenie światłowstrętu	Nasilenie światłowstrętu w skali ocen 0-5 (gdzie 0 to brak światłowstrętu, a 5 – ekstremalny światłowstręt).	Większa redukcja oznacza poprawę w zakresie nasilenia fotofobii

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy klinicznej. Wiarygodność badania randomizowanego (CHOC) oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, natomiast jakość badania jednoramiennego (OCT-1) z zastosowaniem skali NICE.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań. Wyniki oceny własnej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę dla badania CHOC

Oceniany element	CHOC
Losowy przydział do grup	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane*
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	wysokie
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie
Wybiórcze raportowanie	wysokie
Inne źródła błędów	nieznane

*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji – opis metody randomizacji nie jest wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę czy przydział do grup był właściwy

W ocenie wnioskodawcy badanie CHOC charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Ocenę obniżono ze względu na brak zaślepienia oraz niepełne raportowanie wyników (ryzyko określono jako wysokie). Dodatkowo, analitycy Agencji ze względu na niedostateczny opis metody randomizacji, ryzyko popełnienia błędu w obszarze ukrycia kodu randomizacji określili jako nieznane. Wnioskodawca w powyższym zakresie określił ryzyko popełnienia błędu jako niskie.

Tabela 14. Ocena badania OCT-1 w skali NICE przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	Punktacja
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są jasno sprecyzowane?	0*
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0*
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji

Jednoramienne badanie OCT-1 w ocenie wnioskodawcy uzyskało maksymalną ocenę w skali NICE. W ocenie analityków Agencji nie przedstawiono pełnego opisu kryteriów włączenia oraz informacji na temat kolejnego włączania pacjentów. W związku z powyższym, badaniu przyznano 6/8 punktów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Wyniki dotyczące efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops pochodzące z badania CHOC przedstawiono w porównaniu z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy, który nie stanowił bezpośredniego komparatora wybranego w niniejszym raporcie; zdecydowano jednak o zasadności takiego postępowania, przy uwzględnieniu braku badań z tego zakresu, jak również biorąc pod uwagę standardy obecnej praktyki klinicznej w Polsce; przyjęto, że wykazanie przewagi interwencji wnioskowanej nad 0,10% CH świadczy również o przewadze nad brakiem jakiegokolwiek leczenia substancją aktywną, jak w przypadku podejścia BSC;
- W badaniu CHOC wziął udział jeden pacjent z rozpoznaniem późnej cystynozy nefropatycznej, wszyscy pozostali posiadali diagnozę wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej;
- Badanie OCT-1 przeprowadzono w populacji pacjentów ≥ 3 roku życia, przy czym populacja wnioskowana, jak i populacja w ChPL dotyczą pacjentów powyżej 2 roku życia (jednak uznano, że populacje te są bardzo zbliżone, a to ograniczenie nie powinno mieć wpływu na wyniki analiz);
- Tylko jedno badanie mogące stanowić podstawę wnioskowania co do efektywności klinicznej interwencji alternatywnej BSC (badanie Gahl 2000);
- Brak zaślepienia w randomizowanym badaniu CHOC;
- Średnia wiarygodność metodologiczna badania CHOC (wynik 4 punktów w skali Cochrane Collaboration – umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu);
- Niska jakość metodologiczna badania klinicznego OCT-1 – badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej;
- Niska jakość metodologiczna badania Gahl 2000 – badanie przekrojowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej;
- Sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych w badaniu Gahl 2000 ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji; dodatkowo nie było możliwe odczytanie danych z wykresów i przedstawienie ich w formie liczbowej ani też przeprowadzenie dla nich obliczeń;
- Niewielka liczebność prób w 2 badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej włączonych do analizy, tj. 31 pacjentów w badaniu CHOC oraz 8 pacjentów w badaniu OCT-1 (co jednak należy uzasadnić mniejszą populacją ogólną chorych w tym wskazaniu, wynikającą z przeprowadzania badań dla choroby rzadkiej).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W zakresie oceny punktu końcowego fotofobia, ocena dokonywana była przez lekarza i przez pacjenta. W raporcie EPAR podkreślono potencjalną subiektywność oceny, przy czym uznano ten punkt końcowy za kluczowy w przypadku cystynozy objawiającej się zmianami w rogówce.

- Po stronie komparatora w analizie wnioskodawcy odnaleziono badanie przekrojowe, bez grupy kontrolnej ukazujące naturalny przebieg choroby, Gahl 2000. W części przekrojowej oraz logitudinalnej badania, pacjentów nieleczonych miejscowo cysteaminą przydzielono do grup wiekowych i na podstawie zdjęć rogówki oka w lampie szczelinowej obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCCS) oceniano akumulację kryształków cystyny w zależności od wieku pacjenta. Wyniki dla parametru CCCS przedstawiono w sposób deskryptywny oraz w postaci wykresów dla poszczególnych grup wiekowych.
- We włączonych badaniach nie przeprowadzono oceny punktów końcowych odnoszących się do zależnej od stanu zdrowia jakości życia.
- Jako zalecane dawkowanie dla formułacji 0,10% CH, wskazuje się podawanie co godzinę, w czasie czuwania. Jednocześnie w badaniu CHOC, lek stosowany był 4 razy/dobę, podobnie jak krople Cystadrops. Z jednej strony, fakt, iż krople 0,10% CH były podawane tylko 4 razy/dobę mógł wpływać na uzyskane wyniki. Z drugiej strony, w przyjętym schemacie uzyskane wyniki mogą być bardziej zbliżone do BSC (lub placebo), gdyż leczenie można uznać za nieoptymalne. Niemniej, należy zwrócić uwagę, iż ze względu na komfort pacjenta redukcja częstości zakraplania jest istotnym elementem terapii, wpływającym na *compliance*.
- Ocena IVCM nie była możliwa do przeprowadzenia w przypadku najmłodszej populacji pediatrycznej, dlatego założono, że ocena skuteczności w tej grupie zostanie wykonana w oparciu o wyniki drugorzędowych punktów końcowych, co również spotkało się z akceptacją EMA. W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (wynik IVCM) nie uczestniczyło 9/31 pacjentów (średnia wieku 7 lat, 4 pacjentów w grupie CYS oraz 5 w grupie 0,10% CH).
- W badaniu CHOC, u dwóch pacjentów ze względu na występującą amblyopię (osłabienie zdolności widzenia w jednym oku) oraz przebytą operację przeszczepu rogówki, pomiarów dokonano tylko w jednym oku (oboje oczu w ramieniu 0,10% CH).
- Badania wykorzystane w analizie głównej nie miały charakteru międzynarodowego (zostały przeprowadzone we Francji), jednak w ocenie EMA (EPAR 2016), ze względu na homogeniczność genetyczną i fenotypową schorzenia w obrębie Europy, uzyskane wyniki można uznać za reprezentacyjne.
- Liczba wyników dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kropli Cystadrops jest ograniczona. W badaniach analizowano 8 pacjentów w okresie 5 lat (badanie OCT-1) oraz 31 pacjentów w okresie 3 miesięcy (badanie CHOC), z których 15 było leczonych kroplami Cystadrops.
- Ograniczona liczba wyników dla populacji małych dzieci. W sumie 15 pacjentów z populacji pediatrycznej było leczonych produktem leczniczym Cystadrops, przy czym tylko 3 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat.
- Część wyników w odnalezionych badaniach została zaprezentowana w sposób uniemożliwiający wnioskowanie o istotności statystycznej.
- W badaniu OCT-1, w kryteriach wykluczenia wskazano, iż pacjenci, u których przewiduje się brak przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania lub długi okres obserwacji wydaje się trudny do osiągnięcia nie zostaną włączeni do badania. Powyższe założenie znacząco zwiększa ryzyko selektywnego doboru pacjentów i ogranicza wiarygodność w zakresie ekstrapolowania wyników badania na populację generalną.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (poniższe cytaty pochodzą z rozdziału 7. AKL wnioskodawcy):

- *Brak zidentyfikowania badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną (produkt leczniczy Cystadrops) z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC;*
- *Mała liczba zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających interwencję wnioskowaną – dwa badania kliniczne (badania CHOC i OCT-1);*
- *Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego brak przeprowadzenia agregacji danych z tych badań;*

- *Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator dla badań OCT-1 oraz Gahl 2000 – badania jednoramienne; zastosowano podejście proste zestawienia wyników (ang. naïve comparison);*

Komentarza analityków Agencji:

Analitycy Agencji uznali brak przeprowadzenia porównania pośredniego za w pełni uzasadnione.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W opracowaniu wnioskodawcy wykorzystano dane z nieopublikowanych raportów do włączonych badań. Do momentu zakończenia prac nad AWA nie otrzymano dokumentów pozwalających zweryfikować powyższe wyniki.
- W analizie wnioskodawcy, podobnie jak w badaniu CHOC i OCT-1, wyniki dla parametrów ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast przedstawiono jako element oceny analizy bezpieczeństwa. Wraz akumulacją kryształów w rogówce postępują i nasilają się stopniowo m.in. objawy okulistyczne takie jak światłowstręt, ból i podrażnienie oczu, zaburzenia ostrości widzenia. Oznacza to, iż są to objawy, do których rozwoju dochodzi w przypadku braku stosowania terapii. W związku z powyższym, kluczowe, istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta, oceniane w badaniach stanowi ocena nasilenia fotofobii oraz inne parametry okulistyczne związane zaburzeniami wzroku, takie jak ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast. Na tej podstawie analitycy Agencji postanowili dołączyć powyższe parametry do analizy skuteczności.
- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskane populacji pediatrycznej. Jednocześnie w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki dla populacji ogólnej. Przedmiotowe wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.3 niniejszej analizy.
- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono pełnego statystycznego opracowania wyników badania OCT-1.
- W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy podano wyniki z programu NPU. W raporcie EPAR wskazano, iż dostępne są również wyniki z tego programu w zakresie skuteczności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

W analizie wnioskodawcy uznano, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops vs 0,10%CH jest uzasadnione, ze względu na fakt, iż 0,10% chlorowodorek cysteaminy również stanowi substancję aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji. Zatem w zakresie analizy skuteczności przyjęto, że interwencja wnioskowana wykazuje efekt terapeutyczny również względem populacji BSC. Biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z faktu, iż cystynozą stanowi chorobę ultrazadką oraz brakiem innych badań dostarczających wyniki dla porównania CYS vs BSC analitycy Agencji uznali takie podejście za zasadne w zakresie analizy skuteczności.

Należy jednak wskazać, iż w przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC. Jeżeli obydwie interwencje (Cystadrops oraz 0,10%CH) zawierały aktywną substancję czynną oraz substancje pomocnicze, które mogły mieć związek z wystąpieniem reakcji miejscowych po zakropleniu oka, to w przypadku stosowania BSC, stanowiącego właściwy oceniany komparator można założyć, że wyżej opisane działania niepożądane nie wystąpią. Ponadto, w przypadku uznania porównania Cystadrops vs formułacja cysteaminy o niższym stężeniu lub innym składzie, nadal można wskazać na trudność w interpretacji, czy zgłoszone przez pacjenta działania niepożądane były spowodowane związkiem czynnym jako takim czy innymi właściwościami różniącymi oba preparaty. W związku z powyższym, w analizie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w ramieniu produktu Cystadrops.

Oceny parametrów w badaniu CHOC dokonywano w 30. i 90. dniu terapii, natomiast w badaniu OCT-1 w 30., 90., 180. dniu oraz 12., 18., 24., 30., 36., 42., 48. i 60. miesiącu. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla całkowitego IVCM (średni wynik z badania 7 warstw rogówki) oraz wyniki drugorzędowych punktów końcowych z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W ramach prezentacji badania OCT-1 dodatkowo przedstawiono wyniki dla 3 miesięcznej terapii, tj. okresu obserwacji zbieżnego z badaniem CHOC.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie CHOC (CYS vs 0,10% CH)

Przeżycie

W badaniu CHOC nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów. Informacje na temat liczby zgonów przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia

W badaniu CHOC nie oceniano jakości życia pacjentów.

Kliniczne istotne punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

W ocenie redukcji nasilenia fotofobii zarówno w ocenie dokonywanej przez lekarza oraz pacjenta raportowano istotnie statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji. Po 3 miesiącach terapii odnotowano IS zmniejszenie nasilenia fotofobii, tj. redukcję o 0,6 jednostki (33%) w ramieniu Cystadrops vs. brak zmiany w ramieniu komparatora ($p < 0,001$). W obu badanych grupach raportowano poprawę w ocenie ostrości wzroku i wrażliwości na kontrast. Różnice między badanymi grupami pod względem zmian powyższych parametrów okulistycznych nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 15.

Surogatowe punkty końcowe

W ocenie dokonywanej po 90 dniach terapii względem wartości wyjściowych obserwowano istotną statystycznie przewagę CYS względem 0,10%CH w całkowitej redukcji zagęszczenia kryształków cystyny w rogówce pacjentów w analizie IVCM (-40,4% w grupie CYS vs -0,7% w grupie 0,10% CH, $p < 0,001$). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych raportowano znamienne statystycznie poprawę w grupie stosującej CYS vs 0,10%CH w ocenie wyników uzyskanych w pomiarach dokonywanych w lampie szczelinowej (wynik CCCS) oraz głębokości osadzania się kryształków względem wartości początkowej ($p < 0,001$).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności Cystadrops vs 0,10%CH po 90 dniach terapii, na podstawie badania CHOC

Punkt końcowy	Wartość początkowa, średnia (SD)		Wartość końcowa, średnia (SD)		Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)				MD (95% CI)**	p**
	CYS	0,10% CH	CYS	0,10% CH	CYS	n*	0,10% CH	n*		
Fotofobia w ocenie lekarza (zakres 0-5)	1,87 (1,17)	1,68 (1,05)	Bd	Bd	-0,63 (0,77)	30	0,07 (0,44)	31	-0,69 (-1,00; -0,38)	<0,001
Fotofobia w ocenie pacjenta (zakres 0-5)	1,73 (1,31)	1,61 (1,23)	Bd	Bd	-0,27 (0,58)	30	0,23 (0,72)	31	-0,50 (-0,83; -0,17)	0,003
Wynik IVCM	10,60 (4,18)	10,8 (3,47)	6,0 (2,1)	9,8 (3,8)	-4,60 (3,12) [#]	20	-0,45 (-3,38) ^{##}	17	-4,15 (-6,26; -2,04)	<0,001
Wynik CCCS (zakres 0-3)	2,3 (0,56)	1,98 (0,5)	1,88 (0,56)	2,01 (0,53)	-0,59 (0,52)	30	0,11 (0,24)	31	-0,69 (-0,89; -0,49)	<0,001
Głębokość osadzania OCT (µm)	275 (159)	260 (167)	Bd	Bd	-46,3 (55,3)	28	10,6 (43,6)	29	-56,9 (-82,8; -31,0)	<0,001
Ostrość wzroku [^]	0,24 (0,36)	Bd	0,16 (0,30)	Bd	-0,10 (0,15)	22	-0,07 (0,15)	29	-0,03 (-0,10; 0,04)	0,420
Wrażliwość na kontrast	0,57 (0,37)	Bd	0,44 (0,31)	Bd	-0,20 (0,27)	22	-0,14 (0,20)	27	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,390

*liczba oczu, które poddano analizie; **obliczenia wnioskodawcy; Bd – brak danych; [^]wynik w skali LogMAR; [#]zmiana względna \pm SD - 40,4% \pm 16,0; ^{##} zmiana względna \pm SD -0,68% \pm 33,0;

Badanie OCT-1 (skuteczność CYS względem wartości wyjściowych)

Przeżycie

W badaniu OCT-1 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów. Informacje na temat liczby zgonów przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia

W badaniu OCT-1 nie oceniano jakości życia pacjentów.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano dla redukcji nasilenia fotofobii (-36%) po 60 miesiącach terapii CYS ($p = 0,005$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem średniej zmian wyników parametrów okulistycznych takich jak ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast. Szczegóły przedstawiono w **Tabela 16**.

Surogatowe punkty końcowe

Po 60. miesiącach terapii raportowano istotne zmniejszenie całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce w analizie IVCM o ok. 33% względem wartości wyjściowych, przy czym po 90 dniach leczenia nie zaobserwowano dalszej redukcji. Znamienne statystycznie poprawę raportowano również dla parametru CCCS po 60 miesiącach ($p < 0,001$), przy czym obliczenia oparto o dane nieudostępniowane przez wnioskodawcę. W ocenach dokonywanych wcześniej: po 3. i 48. mies. nie zaobserwowano IS poprawy. Dla pozostałych parametrów różnice nie osiągnęły istotności statystycznej względem wartości wyjściowych.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej stosowania leku Cystadrops na podstawie badania OCT-1

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość początkowa (SD)	n*	Wartość końcowa (SD)	n*	Średnia zmiana względem wartości początkowej** (95% CI)	p**
Fotofobia w ocenie lekarza (zakres 0-5)	3 mies.	2,50 (0,89)	16	2,00 (0,89)	16	-0,50 (-1,1; 0,1)	0,114
	60 mies.			1,60 (0,90)		-0,90 (-1,52; -0,28)	0,005
Wynik IVMC	3 mies.	11,38 (2,94)	16	8,19 (3,06)	16	-3,21 (-5,28; -1,14)	0,002
	60 mies.			7,90 (4,40) [#]		-3,40 (-6,08; -0,92)	0,008
Wynik CCCS (zakres 0-3)	3 mies.	2,91 (0,13)	16	2,78 (0,22)	16	-0,10 (-0,26; 0)	0,042
	48 mies.			2,75 (0,32)		-0,16 (-0,33; 0,01)	0,064
	60 mies. [^]			1,88 [#] (0,67)		-1,03 (-1,36; -0,7)	<0,001
Grubość centralna rogówki – CCT (μm)	3 mies.	543,1 (28,6)	16	537,0 (23,1)	16	-6,1 (-24,11; 11,91)	0,507
	48 mies.			552,8 (27,3)		9,7 (-9,67; 29,07)	0,326
Głębokość osadzenia OCT (μm)	3 mies.	306,4 (98,9)	16	279,19 (109,71)	16	-27,21 (-99,59; 45,17)	0,461
	48 mies.			265,1 (119,3)		-41,30 (-117,23; 34,63)	0,286
	60 mies. [^]			237,50 (103,12)		-68,9 (-138,91; 1,11)	0,054
Ostrość wzroku (LogMar)	3 mies.	0,09 (0,13)	16	0,07 (0,10)	16	-0,02 (-0,1; 0,06)	0,626
	48 mies.			0,02 (0,10)		-0,07 (-0,15; 0,01)	0,088
	60 mies. [^]			0,04 (0,10)		-0,05 (-0,13; 0,03)	0,223
Wrażliwość na kontrast	3 mies. [^]	0,35 (0,09)	16	0,36 (0,08)	16	0,01 (-0,05; 0,07)	0,740
	60 mies. [^]			0,34 (0,21)		-0,01 (-0,12; 0,1)	0,861

*liczba oczu; **obliczenia analityków Agencji; #zmiana względna \pm SD $-35,8 \pm 21,6\%$; ^dane na podstawie analizy wnioskodawcy, z powodu braku dostępu do nieopublikowanych danych w tym zakresie, wartości nie zostały zweryfikowane; #oceny parametru CCCS po 60 mies. leczenia dokonywał inny badacz niż w okresie od 1. dnia do 48. mies. terapii

Badania dla komparatora: Gahl 2000

W badaniu przekrojowym zaobserwowano, iż niemowlęta w pierwszym roku życia nie wykazują krystalizacji w rogówce lub występuje ona u nich w minimalnym stopniu (CCCS od 0 do 0,25). Następnie wynik CCCS wzrastał liniowo wraz z wiekiem. U pacjentów w wieku 16 miesięcy występowały widoczne kryształki. Natomiast krzywa wzrostu CCCS osiągała plateau na poziomie wyniku 3,00 (poziom max. wyniku CCCS) we wczesnym okresie młodzieńczym. Mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wynosiła 3,00, czyli największą rozpoznawalną ilość kryształów. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50.

Wyniki części longitudinalnej badania są zgodne z wynikami analizy przekrojowej. Na podstawie regularnych pomiarów CCCS w grupie 9 wybranych pacjentów niestosujących leczenia miejscowego zaobserwowano postępujące zagęszczanie się kryształów cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian, co wynikało z uzyskania maksymalnej wartości parametru już na początku badania. Powyższe wyniki wskazują, iż brak leczenia, w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną był związany z stopniową i postępującą w czasie akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

Wyniki w zakresie naturalnego przebiegu choroby przedstawiono w sposób opisowy oraz w postaci fotografii i wykresów. Brak jest możliwości ich odczytania i prezentacji w formie liczbowej, a powyżej opisane dane przedstawiono w celach poglądowych. Ze względu na ww. ograniczenia odstąpiono od zestawienia wyników włączonych badań.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach CHOC oraz OCT-1 nie raportowano wystąpienia zgonów podczas trwania terapii.

Bezpieczeństwo – dane dychotomiczne

Zdarzenia niepożądane obserwowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów w badaniach CHOC i OCT-1 stosujących Cystadrops. Miejscowe niepożądane reakcje na lek raportowano u wszystkich badanych pacjentów.

W badaniu CHOC do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops należały: ból oka (12/15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (9/15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (10/15 pacjentów – 67%), świąd oka (6/15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (9/15 pacjentów – 60%).

Po 5 latach obserwacji w badaniu OCT-1, ból oka raportowano u 7/8 pacjentów (87,5%), niewyraźne widzenie po podaniu leku u (6/8 (75%), podrażnienie oka 4/8 pacjentów (50%), uczucie dyskomfortu oka oraz uczucie ciała obcego w oku u 2/8 pacjentów (25%).

W badaniu OCT-1 6/8 pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, 4/8 pacjentów – ciężkich działań niepożądanych. Jednocześnie, u 1 pacjenta wystąpienie poważnego działania niepożądanego uznano za możliwe związane z zastosowanym leczeniem, tj. wystąpienie neowaskularyzacji rogówki po 3,5 roku terapii.

Żaden pacjent nie przerwał leczenia podczas trwania badania OCT-1. W badaniu CHOC, u 2 pacjentów wystąpiła konieczność trwałego przerwania leczenia, przy czym przyczyna nie była związana ze stosowanym leczeniem.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania produktu Cystadrops (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n	N	%
Układowe zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane	CHOC	90 dni	10	15	66,7
	OCT-1	60 mies.	7	8	87,5
Ciężkie zdarzenia niepożądane	CHOC	90 dni	0	15	0,0
	OCT-1	60 mies.	4	8	50,0
Poważne zdarzenia niepożądane	CHOC	90 dni	2	15	13,3
	OCT-1	60 mies.	6	8	75,0
Działania niepożądane leku	CHOC	90 dni	2	15	13,3
	OCT-1	60 mies.	2	8	25,0
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (nie związane ze stosowanym leczeniem)	CHOC	90 dni	2	15	13,3
	OCT-1	60 mies.	0	8	0,0
Układowe zdarzenia niepożądane z podziałem na grupę					
Zaburzenia oka	CHOC	90 dni	5	15	33,3
Zakażenia i infestacje	CHOC	90 dni	5	15	33,3
TEAE*					
Neowaskularyzacja rogówki	OCT-1	60 mies.	1**	8	12,5
Tarcza zastoinowa	OCT-1	60 mies.	1	8	12,5
Miejscowe niepożądane reakcje na lek					
Miejscowa niepożądana reakcja na lek, dowolna	CHOC	90 dni	15	15	100,0
	OCT-1	60 mies.	8	8	100,0
Ból oka	CHOC	90 dni	12	15	80,0
	OCT-1	60 mies.	7	8	87,5

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n	N	%
Przekrwienie oka	CHOC	90 dni	9	15	60,0
	OCT-1	60 mies.	1	8	12,5
Podrażnienie oka	CHOC	90 dni	10	15	66,7
	OCT-1	60 mies.	4	8	50,0
Niewyraźne widzenie	CHOC	90 dni	9	15	60,0
	OCT-1	60 mies.	6	8	75,0
Świąd oka	CHOC	90 dni	6	15	40,0
	OCT-1	60 mies.	2	8	25,0
Kleiste oczy i lepkie rzęsy	CHOC	90 dni	1	15	6,7
	OCT-1	60 mies.	2	8	25,0
Dyskomfort	OCT-1	60 mies.	2	8	25,0
Podrażnienie powieki	OCT-1	60 mies.	1	8	12,5
Wzmoczone łzawienie	CHOC	90 dni	1**	15	6,7
	OCT-1	60 mies.	1	8	12,5
Inne	CHOC	90 dni	2	15	20,0

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane, N - liczba pacjentów w badaniu,

*TEAE – ang. *treatment emergent adverse events* – zdarzenia, które wystąpiły lub zaostryły się po pierwszej dawce leku

**uznano możliwy związek z leczeniem

Bezpieczeństwo – dane ciągłe

W badaniu OCT-1 zaobserwowano IS wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów stosujących produkt Cystadrops po 48 miesiącach terapii. W badaniu CHOC nie zaobserwowano IS różnic w tym zakresie. W ocenie nasilenia bólu podczas aplikacji kropli przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, 0-100 mm), stwierdzono wzrost nasilenia bólu po rozpoczęciu leczenia (wzrost do wartości $27,0 \pm 19,7$ w 30. dniu terapii). W dalszym okresie obserwacji nastąpiło obniżanie i stabilizacja odczuć bólowych (do wartości $6,6 \pm 8,8$ w 60. miesiącu terapii).

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania Cystadrops (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa \pm SD	n*	Wartość końcowa \pm SD	n*	Średnia zmiana \pm SD (względem wartości początkowej) lub (95% CI)	p
Całkowity wyn k barwienia się rogówki	CHOC	90 dni	$2,1 \pm 4,4$	30	Bd	30	$-1,5 \pm 3,2$	Bd ^{^^}
Ciśnienie wewnątrzgałkowe (mmHg)	CHOC	90 dni	$15,6 \pm 4,2$	28	$15,0 \pm 3,2$	27	$-0,6$ (-2,6; 1,4)	0,552**
	OCT-1	48 mies.	$11,8 \pm 2,5$	16	$14,8 \pm 2,3$	16	3,0 (1,3; 4,7)	<0,001**
Nasilenie bólu podczas aplikacji kropli (skala VAS)	OCT-1	60 mies.	$3,9 \pm 7,9^{\wedge}$	16	$6,6 \pm 8,9$	16	$2,8$ (-3,1; 8,6)	0,355**

*liczba oczu poddanych analizie; **obliczenia analityków Agencji; [^]wartość początkowa przed rozpoczęciem terapii Cystadrops, w 30 dniu leczenia nasilenie bólu wzrosło $27,0 \pm 19,7$; ^{^^}dane na podstawie publikacji; Bd – brak danych

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu Cystadrops w analizie wnioskodawcy włączono dane pochodzące z programu NPU (ang. Named Patient Use), umożliwiającego udostępnienie leku Cystadrops od producenta dla konkretnych pacjentów na wniosek lekarza prowadzącego. Do programu NPU kwalifikowani byli pacjenci w wieku >2 lat z cystynozą nefropatyczną.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w latach 2011 – 2014, w ramach programu NPU Cystadrops podawano łącznie 310 pacjentom (104 pacjentów leczono na terenie krajów europejskich oraz 206 w krajach Azji Środkowej, Brazylii, Indii i Rosji), u których raportowano 10 indywidualnych zgłoszeń działań niepożądanych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było podrażnienie oczu (6/10 zgłoszeń). Częste były też zaburzenia ostrości widzenia i wydzielina z oka (w przypadku obu 3/10).

Należy podkreślić, iż do momentu zakończenia prac nad analizą, wnioskodawca nie przekazał dokumentów umożliwiających weryfikację powyższych informacji. Jednakże analitycy Agencji przedstawili dane z powyższego programu dla dłuższego okresu obserwacji (do marca 2015 roku) i dla łącznie 359 pacjentów, gdyż zostały one zawarte w raporcie EPAR dla produktu Cystadrops. Szczegóły raportu przedstawiono w rozdziale 4.2.1.4. Informacje na podstawie innych źródeł.

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Wyniki IVMC w podziale na populację pediatryczną i populację osób dorosłych

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego z badania CHOC jedynie dla populacji ogólnej. Jednocześnie wyniki dla subpopulacji pediatrycznej zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W związku z tym, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki uzyskane na podstawie raportu EPAR. Dla subpopulacji dorosłych i pediatrycznych pacjentów raportowano istotną redukcję zagęszczenia kryształów cystyny odpowiednio o 44% i 36% w grupie CYS vs 2% i 0,15% w grupie 0,10% CH. Niemniej różnica osiągnęła istotność statystyczną tylko w grupie dorosłych.

Tabela 19. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (wyniki IVCM) dla subpopulacji dorosłych i pediatrycznych pacjentów na podstawie badania CHOC (wyniki pozyskane z raportu EPAR)

Punkt końcowy	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD), zmiana względna				p**
	CYS	n	0,10% CH	n	
Populacja dorosłych					
Wynik IVMC	-4,98 (3,29), -44%	12	-0,40 (3,51), -2%	6	<0,0001
Populacja pediatryczna					
Wynik IVMC	-4,03 (2,95), -36%	8	-0,48 (3,49), -0,15%	11	NE [^]

*n – liczba oczu; **wynik na podstawie raportu EPAR; [^]nie osiągnięto istotności statystycznej

4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

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

Częstość, typ i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych. Większość z działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należał: ból oka, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, wydzielina w oku oraz dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie lepkość oczu i lepkość rzęs).

Tabela 20. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia produktem Cystadrops

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia oka	Bardzo często	Ból oka, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, wydzielina w oku
	Często	Nietypowe odczucia wewnątrz oka, suchość oka, uczucie ciała obcego w oku, obrzęk powiek, podrażnienie powiek, zaburzenia widzenia, jęczmień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie lepkość oczu i lepkość rzęs)
	Często	Ból w miejscu zakraplania

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Dzieci i młodzież: w ramach badań klinicznych i francuskiego programu NPU obserwowano 69 pacjentów z populacji pediatrycznej, spośród nich 19 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat, 21 w wieku od 6 do 12 lat i 29 w wieku od 12 do 18 lat. Zgodnie z ChPL nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cystadrops u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Jako przeciwwskazania do stosowania terapii ChPL podaje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W ChPL wymieniono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Produkt leczniczy Cystadrops zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oczu. Stwierdzono również, że chlorek benzalkoniowy, który jest powszechnie stosowany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Zaleca się ścisłą obserwację.
- Stosowanie soczewek kontaktowych: wiadomo, że chlorek benzalkoniowy powoduje odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinstruować, aby wyjmowali soczewki kontaktowe przed zakropleniem kropli do oczu i odczekali co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Baza WHO

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli dane na temat 1136 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia cysteaminą (data wyszukiwania: 10 stycznia 2019 r.). Należy podkreślić, iż niniejsze zgłoszenia dotyczą substancji czynnej cysteamina, a nie produktu leczniczego Cystadrops. Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (199) w tym przede wszystkim raportowano występowanie wymiotów (93/199) i nudności (65/199). Ponadto odnotowano 143 reakcje z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym najczęściej nieskuteczność leku (17/143) i zmęczenie (17/143). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń oka (114), w tym głównie podrażnienie oczu (54/114), zaburzenie widzenia (38/114) oraz nieprawidłowe odczucie w oku (38/114).

Baza ADRR

W analizie wnioskodawcy nie podano informacji na temat przeszukania bazy ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków prowadzona przez EMA). W wyniku wyszukiwania analityków Agencji (z dnia 22.01.2019 r.) odnaleziono informację o 45 zgłoszeniach indywidualnych pacjentów raportowanych do stycznia 2019 r. dla produktu Cystadrops. Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem grupy działań niepożądanych wyniosła 50. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń oka (43) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3). W ramach grupy zaburzeń oka raportowano głównie podrażnienie oka oraz niewyraźne widzenie.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Cystadrops na stronach URPL.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Cystadrops na stronach FDA.

EMA

Odnaleziono raport EPAR mówiący o zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły w ramach programu NPU. W raporcie wskazuje się, iż żadne ze zdarzeń, które wystąpiły nie stanowiło zdarzenia ciężkiego i było przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem. W ramach programów nie zaraportowano zdarzeń niepożądanych innych niż w badaniach klinicznych. W dokumencie przedstawiono szczegółowe wyniki na temat zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie od 24.09.2013 r. do 15.03.2015 r. w populacji 106 francuskich pacjentów (najliczniejsza grupa wśród populacji europejskich). Najczęściej obserwowano podrażnienie i ból oka, niewyraźne widzenie oraz dyskomfort w miejscu zakraplania. W przypadku 4 pacjentów wystąpienie zdarzenia niepożądanego spowodowało czasowe przerwanie leczenia. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane raportowane w ramach francuskiego NPU (EPAR)

Kategoria zaburzeń	Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń (%) N=24	Liczba pacjentów (%) N=106
Zaburzenia oka	Podrażnienie oka	9 (37,5%)	9 (5,1%)
	Ból oka	4(16,7%)	4 (3,8%)

Kategoria zaburzeń	Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń (%) N=24	Liczba pacjentów (%) N=106
	Niewyraźne widzenie	4(16,7%)	4 (3,8%)
	Przekrwienie oka	1(4,2%)	1 (0,9%)
	Nasilone łzawienie	1(4,2%)	1 (0,9%)
	Odkładanie się produktu w obrębie oka	2(8,3%)	2 (1,9%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dyskomfort w miejscu zakraplania	3(12,5%)	3 (2,8%)

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie raportu EPAR dla produktu Cystadrops

Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie pacjentów z cystynozą od 2 r.ż. i jest tym samym szersze od wskazania ocenianego w przedmiotowej analizie, tj. wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej. W ramach podsumowania raportu EPAR dla produktu Cystadrops wskazano, iż w zakresie ważnych zidentyfikowanych zagrożeń oraz ważnych potencjalnych zagrożeń zgłoszono występowanie poważnego podrażnienia oka, keratopatii, neowaskularyzacji rogówki, objawów okulistycznych podobnych do zespołu Ehlersa-Danlosa, zwiększone ryzyko zakażeń oraz błędów podczas aplikacji leku. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops został uznany za pozytywny, a profil bezpieczeństwa za akceptowalny.

Tabela 22. Podsumowanie głównych aspektów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Cystadrops (na podstawie raportu EPAR)

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • Poważne podrażnienie oka
Ważne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • Keratopatie punkcikowate i/lub toksyczna keratopatia wrzodziejąca (z powodu chlorku benzalkoniowego) • Neowaskularyzacja rogówki • Objawy okulistyczne podobne do tych występujących w zespole Ehlersa-Danlosa (EDLS, ang. Ehlers-Danlos like syndrome) • Zwiększone ryzyko zakażeń oraz błędów podczas aplikacji związanych z systemem zamykania pojemników z lekiem składającego się ze szklanej fiołki, z oddzielnym aplikatorem z kroplomierzem. Zdaniem EMA opakowanie to nie jest optymalne z punktu widzenia mikrobiologicznego.
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie produktami okulistycznymi zawierającymi chlorek benzalkoniowy • Pacjenci z towarzyszącymi chorobami oczu • Długookresowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina), krople do oczu, w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC. Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cystadrops oparto jedynie o dwa badania, CHOC oraz OCT-1 przeprowadzane u pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Tylko badanie CHOC stanowiło randomizowaną próbę kliniczną (RCT) zaprojektowaną w schemacie grup równoległych, podczas gdy badanie OCT-1 stanowiło badanie bez grupy kontrolnej, czyli z niższego poziomu dowodów naukowych. Ponadto, dla ramienia komparatora odnaleziono tylko jedno obserwacyjne badanie, bez grupy kontrolnej, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną wraz z wiekiem – badanie Gahl 2000. Ze względu na znaczące różnice metodologiczne powyższych badań agregacja wyników oraz przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe, co stanowi ograniczenie w zakresie syntezy wyników.

Komparatorem w badaniu CHOC był 0,10% hydrochlorek cysteaminy (0,10% CH), formuła o niższym stężeniu przygotowana w warunkach apteki szpitalnej, niestosowana w praktyce klinicznej u Polskich pacjentów. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia wynikające z faktu, iż cystynozą stanowi chorobą ultrarządką

oraz brak innych badań dostarczających wyników dla porównania Cystadrops vs BSC analitycy Agencji spólnie z wnioskodawcą uznali za zasadne włączenie wyników dotyczących skuteczności dla powyższego porównania. W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównawcze dla oceny bezpieczeństwa. Niemniej jednak, w opinii analityków Agencji w przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC.

Głównym ograniczeniem metodologicznym włączonych badań był otwarty charakter obu włączonych prób, co wpływa na zwiększone ryzyko błędu systematycznego i może wpływać na wiarygodność wyników. Ponadto, zarówno w badaniu CHOC, jak i OCT-1 ocena kliniczna oparta jest przede wszystkim na ocenie parametrów dotyczących złogów kryształów cystyny w rogówce, które stanowią zastępcze punkty końcowe (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy – absolutna zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej, pomiar za pomocą IVCM). Ponadto, ocena IVCM nie była możliwa do przeprowadzenia w przypadku najmłodszej populacji pediatrycznej, dlatego założono, że ocena skuteczności w tej grupie zostanie wykonana w oparciu o wyniki drugorzędowych punktów końcowych.

Należy zauważyć, iż kluczowy, istotny klinicznie punkt końcowy mający szczególne znaczenie dla pacjenta, stanowi ocena nasilenia fotofobii. Wraz akumulacją kryształów w rogówce postępują i nasilają się stopniowo objawy okulistyczne: światłowstręt, ból i podrażnienie oczu, zaburzenia ostrości widzenia, wtórne mechaniczne uszkodzenia i infekcje gałki ocznej. W związku z powyższym, zasadna wydaje się być analiza punktów surogatowych wraz ze skorelowanymi z nimi istotnymi klinicznie parametrami okulistycznymi, takimi jak fotofobia i ostrość wzroku. Takie stanowisko przedstawiono również w raporcie rejestracyjnym EMA dla produktu Cystadrops (EPAR 2016). W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono analizy w powyższym zakresie.

W badaniu OCT-1, raportowano IS poprawę w zakresie nasilenia fotofobii po zastosowaniu leczenia kroplami Cystadrops (-0,5 jednostki w 3. miesiącu, -0,9 jednostek w 60. miesiącu vs 2,5 jednostek na początku badania). Przy czym poprawę uzyskano w dłuższym okresie a przebieg zmian był zróżnicowany czasie. Natomiast w badaniu CHOC po 3 miesiącach średnia redukcja wyniosła 0,6 jednostki (spadek z 1,8) w ramieniu terapii Cystadrops vs. brak zmiany w ramieniu komparatora ($p < 0,001$).

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, w badaniu CHOC, po 3 miesiącach terapii, notowano bezwzględne zmniejszenie zagęszczenia kryształów cystyny w rogówce mierzonych za pomocą IVCM względem wartości wyjściowych o 40,4% w ramieniu Cystadrops vs 0,7% w ramieniu 0,10% CH. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji względem wartości wyjściowej uzyskano dla powyższego punktu końcowego również w 5 letnim okresie obserwacji w badaniu OCT-1, przy czym redukcja wynosiła ok. 33%. Redukcję obserwowano między 1-3 miesiącem, po czym nastąpiła stabilizacja wyniku.

W ocenie pozostałych wyników dotyczących złogów kryształów cystyny w rogówce (wynik CCCS, głębokości osadzania się kryształów) również obserwowano znamienne różnice względem komparatora na korzyść produktu Cystadrops w badaniu CHOC ($p < 0,001$). W badaniu OCT-1, zarówno po 3, jak i po 48 miesiącach terapii różnice względem wartości wyjściowych nie były znamienne w powyższym zakresie. Istotną różnicę dla wyniku CCCS wskazano po 60 miesiącach terapii, przy czym wynik pochodzi z nieopublikowanych danych dostępnych jedynie w ramach opracowania wnioskodawcy, zatem wyniki nie zostały zweryfikowane.

Pod względem parametrów okulistycznych takich jak, ostrość wzroku i wrażliwości na kontrast, w badaniu CHOC raportowano poprawę w obu badanych grupach. Różnice między badanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, co nie koresponduje z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego. Poprawy nie raportowano również w badaniu OCT-1, przy czym u większości uczestników w momencie rozpoczęcia leczenia ostrość wzroku oceniano jako w normie lub bliską normy.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów w badaniach CHOC i OCT-1. Miejscowe niepożądane reakcje na lek raportowano u wszystkich badanych pacjentów. Ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie i świąd oczu po zakropleniu należały do najczęściej zgłaszanych reakcji miejscowych. Większość zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych miała charakter przejściowy (ustąpienie w ciągu 1 godziny lub mniej). Osiągnięto wysoki *compliance*, co może wskazywać, iż pacjenci przyzwyczajają się do terapii i dyskomfort staje się akceptowalny.

Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 13,3% pacjentów (2/15 pacjentów) w badaniu CHOC (okres obserwacji 90 dni), natomiast w badaniu OCT-1, w którym okres obserwacji był znacznie dłuższy tj. 60 miesięcy, u 75% pacjentów (6/8 pacjentów). W badaniu CHOC raportowano wystąpienie zapalenia żołądka i jelit oraz zmęczenia. W badaniu OCT-1 jako poważne zdarzenia dotyczące oczu wskazano obrzęk

tarczy nerwu wzrokowego i neowaskularyzację rogówki. Niemniej, tylko wystąpienie neowaskularyzacji po 3,5 roku terapii u 1 pacjenta w badaniu OCT-1 uznano za możliwie związane z zastosowanym leczeniem.

Należy podkreślić, iż wyniki oceny efektywności klinicznej pochodzą głównie z badania CHOC, w którym okres obserwacji wynosił jedynie 3 miesiące. Natomiast w badaniu OCT-1, które trwało 5 lat, uczestniczyło tylko 8 pacjentów. Badanie to stanowiło jednocześnie próbę nieporównawczą. Z związku z powyższym poważnym ograniczeniem analizy jest brak długoletnich badań wysokiej jakości. Szczególnie w zakresie analizy bezpieczeństwa 3 miesięczny okres obserwacji może nie być wystarczający.

Ponadto, brak jest danych dla populacji pediatrycznej, szczególnie dla dzieci < 6 r.ż. (2 pacjentów leczonych produktem Cystadrops) oraz pacjentów starszych. Dorośli pacjenci uczestniczący w badaniach mieli od 18 do 34 lat (z wyjątkiem jednego pacjenta w wieku 62 lat).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops (chlorowoderek merkaptaminy) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- analiza kosztów-konsekwencji (CCA, dla której wyniki przedstawiono na stronie 42 w Rozdziale 1.7 AE wnioskodawcy).

Porównywane interwencje

- Cystadrops (1 kropla do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych)
- najlepsza terapia wspomagająca (BSC) obejmująca wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej.

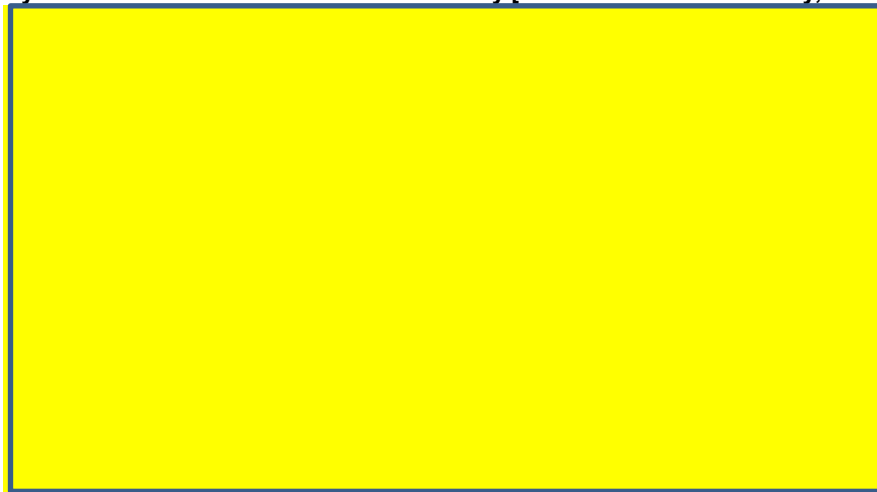
Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem [redacted]. W modelu uwzględniono [redacted]. Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w 3-miesięcznych cyklach. Strukturę modelu oraz możliwe przejścia między stanami przedstawia rysunek poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 13]



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model uwzględniał następujące parametry wejściowe:

- ilość kryształów cystyny w całej rogówce oka (IVCM) – 9,82, nasilenie światłowstrętu – 1,37 oraz stopień upośledzenia wzroku – brak upośledzenia wzroku, na podstawie badania CHOC;
- brak występowania komplikacji na początku terapii tj. kurczu powiek w zaawansowanej postaci, keratopatii filamentowej lub zapalenie rogówki na podstawie pracy Tsilou 2002;
- wiek wyjściowy na poziomie 2 lat;
- brak różnic w zakresie udziału mężczyzn w grupie osób leczonych.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono wpływ zastosowanego leczenia na:

- średnią zmianę poziomu światłowstrętu ocenianego przez lekarza w okresie 90 dni (Cystadrops vs 0,10% CH): – 0,688;
- średnią zmianę ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCM, Cystadrops vs 0,10% CH) na poziomie: – 4,03 (wynik dla subpopulacji dzieci, dla którego w raporcie EMA nie osiągnięto istotności statystycznej).

Wnioskodawca zdecydował się na uwzględnienie wyników dotyczących punktu surogatowego ze względu na skorelowanie z istotnymi klinicznie parametrami okulistycznymi, takimi jak fotofobia i ostrość wzroku, co zostało szerzej omówione w AKL.

Po stronie komparatora – BSC,

. W oparciu o prace Gahl 2000, Gahl 1986 oraz Dureau 2003 określono nasilenie światłowstrętu u pacjentów przyjmujących BSC oraz częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem się kryształów cystyny w rogówce w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów. Wartości dotyczące częstości występowania komplikacji przedstawiono w Tabeli 4 AE wnioskodawcy.

Działania niepożądane

W modelu założono, że w przypadku prawidłowo prowadzonej terapii produktem Cystadrops nie będą występowały komplikacje w obrębie przedniego segmentu oka związane z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce.

Ponadto, ze względu na fakt, że w trakcie terapii trwającej 90 dni w badaniu CHOC nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a większość najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops miała charakter przemijający oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie, wnioskodawca w modelu nie uwzględnił działań niepożądanych, w tym dodatkowych kosztów związanych z ich leczeniem.

Śmiertelność

W modelu prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (z przyczyn niezwiązanych z postępem choroby) określono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2017). Odpowiednie wartości dla płci zostały przeskalowane przez odsetki udziału danej płci w populacji docelowej. Założono wykładniczy rozkład zgonów w czasie. Opierając się na publikacjach Brodin-Sartorius 2012 oraz Cohen 2015, a także opinii eksperta założono, że mediana przeżycia pacjentów z cystynozą nefropatyczną wyniesie mniej niż w populacji ogólnej, tj. 57,5 lat. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono inne wartości mediany przeżycia – 80 lat (wariant zakładający osiągnięcie mediany przeżycia zbliżonej do populacji ogólnej) oraz 40 lat (w oparciu o informację zamieszczoną w analizie wnioskodawcy dotyczącą mediany przeżycia chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później, tj. ≥ 5 lat).

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt produktu leczniczego Cystadrops, koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym Leczenie cystynozą nefropatycznej (ICD-10 E 72.0), oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce.

Koszty produktu leczniczego Cystadrops

Informację o CZN leku Cystadrops – [REDACTED]
uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego.

Dawkowanie leku Cystadrops ustalono w oparciu o ChPL i zapisy programu lekowego – 1 kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Można stosować niższe dawkowanie – minimalna całkowita dobową dawkę wynosi 1 kroplę zakraplaną do każdego oka. Zmniejszenie dawkowania nie wpływa jednak bezpośrednio na koszt leczenia ze względu na potrzebę utylizacji fiołki po 7 dniach od otwarcia. Koszt produktu leczniczego Cystadrops na cykl (trzymiesięczny) oszacowano tym samym na [REDACTED] PLN. W modelu założono 100% *compliance*, powołując się na [REDACTED]

Według wnioskodawcy leczenie doustne mogło być bardziej uciążliwe dla pacjentów ze względu na przyjmowanie doustnej cysteaminy co 6 h, niż dawkowanie leku Cystadrops. Powołano się również na wyniki badania OCT-1, w którym *compliance* wyniósł ponad 95%. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na możliwość stopniowego zmniejszania dawkowania oraz motywację pacjentów do przestrzegania zaleceń spowodowaną oczekiwaniem pacjentów na efektywną terapię. [REDACTED]

Koszty dodatkowe diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC

Koszt wizyt oszacowano w oparciu o Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych zawartą w zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. W oszacowaniach uwzględniono średni koszt wizyty W13, w ramach której wykonywane są badania: badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka, OCT – optyczna koherentna tomografia oka – 121,00 PLN.

Koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce

W ramach analizy po stronie komparatora uwzględniono koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce. Opierając się na publikacji Tsilou 2002 uwzględniono: keratopatię taśmowatą i keratopatię filamentową, a także kurcze powiek oraz zapalenie rogówki.

W ramach leczenia kurczu powiek uwzględniono 4 podania toksyny botulinowej na rok w ramach programu lekowego B.28 Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3). Wykorzystano minimalny koszt za średnią dawkę – 138,25 PLN. Uwzględniono także roczny koszt diagnostyki w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy – 342,48 PLN oraz koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu – 108,16 PLN. Jako koszt leczenia keratopatii taśmowatej przyjęto koszt hospitalizacji B 53 Średnie zabiegi na rogówce i twardówce – 1 190,00 PLN. Jako koszt leczenia keratopatii filamentowej przyjęto koszt 2 wizyt ambulatoryjnych okulistycznych na cykl. Jako koszt leczenia/monitorowania leczenia zapalenia rogówki również przyjęto koszt dwóch dodatkowych wizyt ambulatoryjnych okulistycznych na cykl. Koszty ww. wizyt okulistycznych zawierają się w kosztach 4 wizyt ambulatoryjnych uwzględnionych w kosztach diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC.

Koszty związane z utratą wzroku

W modelu założono, że w przypadku braku aktywnego leczenia u około 5% pacjentów w wieku 25 lat może pojawić się ślepota. Jedynym źródłem tego założenia są opinie ekspertów. W modelu uwzględniono koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą. Założono, że każdy pacjent dotknięty ślepotą używa białej laski refundowanej przez NFZ. Okres użytkowania laski to 6 miesięcy. Koszt 1 laski uwzględniony w modelu wynosi 100,00 PLN (200 PLN na rok) i jest równy limitowi wprowadzonemu przez MZ na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.

W modelu uwzględniono również koszt leczenia depresji w oparciu o Analizę Ekonomiczną dla produktu leczniczego Ozurdex, w której oszacowano roczne koszty związane z leczeniem depresji wynikającej z utraty wzroku – 3 366,65 PLN.

W modelu uwzględniono koszty leczenia chorych z ślepotą – 3 566,65 PLN, umiarkowanym ograniczeniem widzenia (średnioroczny koszt wynoszący 81,35% ww. kwoty). W ramach AW pominięto koszt związany z utratą wzroku oraz wymianą laski dla niewidomych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu.

Tabela 23. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu

Rodzaj kosztu	Koszt (PLN)
Wizyta okulistyczna (po stornie komparatora uwzgl. 2 dodatkowe wizyty w roku)	1 wizyta – 121,00
Koszt pojedynczego podania toksyny botulinowej (4 podania na rok)	1 podanie – 138,25
Diagnostyka w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy	342,48/ rok
Leczenie kurczu powiek – koszt pojedynczego przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	1 wizyta – 108,16
Koszty leczenia keratopatii taśmowatej	1 hospitalizacja – 1 190,00
Koszt pojedynczej białej laski	100,00/ 6 mies.
Koszt leczenia depresji związanej z utratą wzroku	3 366,65/ rok

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE uwzględniono spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych tj. światłowstręt, kurcz powiek, keratopatia taśmowata, keratopatia filamentowa oraz neowaskularyzacja rogówki. Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy Medline, The Cochrane Library, CRD oraz CEA Registry. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono publikacji bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną przeprowadzono szersze wyszukiwanie. Odnaleziono publikację Hilker 2001, w której wartości dotyczące jakości życia odnosiły się do pacjentów z dystonią czaszkową, u których w większości występował kurcz powiek. W publikacji nie podano jednak wartości odnoszącej się do jakości życia u chorych bez objawów dystonii. Z tego względu w modelu uwzględniono wartości użyteczności na podstawie opinii ekspertów klinicznych i publikacji Brown 2009 dotyczącej zaburzeń widzenia. Wartości odnoszące się do spadku użyteczności uwzględnione w modelu podano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Spadek użyteczności przyjęty w AE wnioskodawcy

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA. W AW uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i efektów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej znajdują się w Rozdziale 1.8.1 AE wnioskodawcy w Tabeli 21.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania Cystadrops vs BSC, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Cystadrops	BSC	Cystadrops	BSC
Koszt leczenia [zł]	3 725 996	285 260	3 278 285	285 260
Koszt inkrementalny [zł]	3 440 736		2 993 025	
Efekt [QALY]	19,26	8,74	17,95	8,74
Efekt inkrementalny [QALY]	10,53		9,21	
ICUR [zł/QALY]	326 781		324 869	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Cystadrops w ramach programu lekowego w miejsce terapii BSC związane jest z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne, gdyż różnica QALY między porównywanymi interwencjami w wariancie bez RSS wynosi 10,53 na korzyść ocenianej interwencji (9,21 w wariancie z RSS). Oszacowany ICUR dla porównania Cystadrops vs BSC wyniósł 326 781 PLN/QALY z perspektywy NFZ bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz 324 869 PLN/QALY z uwzględnieniem RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Cystadrops, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]. Ceny te są niższe niż proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto. Wnioskodawca oszacował także ceny progowe dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości oraz z perspektywy społecznej (Tabela 23 i 24 w AE wnioskodawcy)

W opinii analityków Agencji ze względu na brak refundowanego komparatora nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla 12 scenariuszy (szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 1.8.2 AE wnioskodawcy). Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów użyteczności Cystadrops vs BSC (perspektywa płatnika publicznego)

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	Bez RSS	Z RSS
Analiza podstawowa	326 781	324 869
Średni wiek wystąpienia maksymalnych objawów światłowstrętu: 15 lat	318 916	[redacted]
Średni wiek wystąpienia maksymalnych objawów światłowstrętu: 20 lat	338 591	[redacted]
Zmiana w zakresie poziomu światłowstrętu w okresie 0-3 miesięcy od rozp. terapii – 0,960	308 371	[redacted]
Dodatkowe zmniejszenie poziomu światłowstrętu w okresie 3–24 miesięcy od rozp. leczenia o wartość równoważną poprawie uzyskanej w okresie pierwszych 3 miesięcy	285 792	[redacted]
Znaczny stopień upośledzenia wzroku w ramieniu komparatora w wieku 15 lat	308 365	[redacted]
Znaczny stopień upośledzenia wzroku w ramieniu komparatora w wieku 20 lat	317 949	[redacted]
Średni czas przeżycia: jak dla ogółu populacji (80 lat)	305 541	[redacted]

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	Bez RSS	Z RSS
Brak dyskontowania (dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 0%)	275 598	
Horyzont czasowy: górna granica wieku pacjentów na poziomie 50 lat	356 367	
Średni czas przeżycia: 40 lat	367 645	
Brak kosztów związanych z wymianą laski oraz kosztów związanych z utratą wzroku	345 315	

Pogrubieniem oznaczono skrajne wartości ICUR

Największy wzrost współczynnika ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej odnotowano dla wariantu, w którym

Do największego obniżenia współczynnika ICUR dochodzi w przypadku braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów. Powyższe stwierdzenia odnoszą się zarówno do wariantu bez, jak i z RSS.

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS) ICUR znajdował się powyżej aktualnego progu opłacalności (139 953 zł/QALY).

Komentarz analityków Agencji:

Zdaniem analityków Agencji scenariusz, dla którego odnotowano największy wzrost ICUR powinien stanowić scenariusz podstawowy.

Tabela 27. Wyniki CUA dla porównania Cystadrops vs BSC

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Cystadrops	BSC	Cystadrops	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
ICUR z analizy podstawowej [zł/QALY]	326 781		324 869	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości. Takie postępowanie argumentuje brakiem możliwości wiarygodnego przyjęcia rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów w programie „Leczenie cystynozy nefropatycznej”. AE została przeprowadzona dla populacji z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, co jest spójne z APD i AKL. Należy jednak mieć na uwadze, że program lekowy dołączony do wniosku nie wskazuje jednoznacznie, iż jest skierowany dla pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W analizie przyjęto jako komparator BSC. Wybór ten został oceniony jako właściwy. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych zaczerpnięto natomiast z badania CHOC, w którym w ramieniu komparatora stosowano 0,10% roztwór chlorku cysteaminy. W przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej. Nie przedstawiono wydatków z perspektywy wspólnej, gdyż w programie lekowym koszty ponoszone są tyko ze strony płatnika.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył do analizy badanie CHOC. W badaniu tym porównano stosowanie technologii wnioskowanej z terapią 0,10% roztworem chlorku cysteaminy. Wyniki dla interwencji i komparatora w zakresie redukcji ilości kryształów cystyny w rogówce oraz w zakresie redukcji nasilenia światłowstrętu zaczerpnięto z tego badania. Należy jednak zwrócić uwagę, że po stronie komparatora [redacted] Założenie dotyczące liniowego wzrostu budzi wątpliwości. Nie pochodzi ono z badań włączonych do AKL. Ponadto należy zwrócić uwagę, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania komparatora również nie zostały oparte na analizie klinicznej – publikacje Tsilou 2002 oraz Tsilou 2006 nie spełniały kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA. [redacted] Takie podejście prowadzi do nierzeczywistej redukcji kosztów po stronie ocenianej interwencji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Ze względu na brak publikacji odnoszących się do analizowanej populacji uwzględniono wartości użyteczności podawane w opinii ekspertów klinicznych i publikacji Brown 2009 dotyczącej zaburzeń widzenia. Ponadto założenie dotyczące występowania ślepoty po stronie komparatora oparto jedynie na opinii ekspertów.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK/NIE	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono wielokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 123 analizy ekonomicznej):

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania CHOC oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.
- Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie (m.in. w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz braku prawdopodobieństwa rozwoju komplikacji ocznych w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia). Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej, w szczególności w zakresie długotrwałej odpowiedzi na leczenie produktem Cystadrops (OCT-1) potwierdzają prawidłowość przyjętego sposobu modelowania.

Komentarz analityków Agencji:

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności w porównaniu z BSC jest zasadny, gdyż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem w zakresie nasilenia światłowstrętu oraz ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka (analiza IVCN). Jako komparator w badaniach został przyjęty 0,10% roztwór chlorowodoru cysteaminy, tj. terapia aktywna, tym samym w zakresie analizy skuteczności przyjęto, że interwencja wnioskowana wykazuje efekt terapeutyczny również względem populacji BSC.

Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu zdaniem analityków Agencji jest brak przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości. Uwzględnione scenariusze w jednokierunkowej analizie wrażliwości i związane z tym zmienione wartości parametrów powinny być przetestowane łącznie. Słuszne wydaje się przetestowanie scenariusza, w którym średni czas przeżycia pacjentów wynosi 40 lat oraz [redacted]

Wybór dożywotniego horyzontu czasowego można uznać za właściwy, ze względu na fakt, że cystynozą nefropatyczna jest chorobą przewlekłą i koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta. Ze względu na brak danych długookresowych odnoszących się do ramienia interwencji, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym mogą być jednak obarczone niepewnością.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultrazadka) oraz brak adekwatnych danych dla leczenia objawowego (BSC) obejmującego stosowanie tylko doustnej cysteaminy, lecz bez leczenia wspomagającego cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne i analogicznie, jak autorzy modelu CUA uwzględnienie wyników opracowania Tsilou 2002 i Tsilou 2006 w zakresie komplikacji bezpośrednio związanych z gromadzeniem kryształków cystyny (keratopatii filamentowa i taśmowata oraz neowaskularyzacja rogówki. Należy zauważyć, iż część pacjentów z badania NIH (Gahl 2000, Tsilou 2002 oraz Tsilou 2006) stosowała od początku objęcia opieką przez ośrodek leczenie roztworem kropli do oczu i tylko grupa chorych zdiagnozowana przed 1986 rokiem przez pewien czas nie otrzymywała aktywnego leczenia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Poważnym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest przyjęcie wieku początkowego pacjentów w modelu na poziomie 2 lat (wiek, od którego zgodnie z ChPL produkt leczniczy Cystadrops jest wskazany do stosowania). Takie postępowanie nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji w Polsce, gdzie zdecydowana większość pacjentów, którzy mogliby skorzystać z ocenianej technologii, zgodnie z danymi otrzymanymi z rejestru POLtube, to pacjenci dorośli. Uwzględnienie w modelu tylko młodszych pacjentów wpływa na wyniki analizy prowadząc do zawyżenia inkrementalnego efektu QALY.
- Poważne wątpliwości budzi fakt, że w modelu uwzględniono utratę wzroku po stronie komparatora. Założenie to nie jest poparte dowodami naukowymi i opiera się jedynie na opinii eksperckiej. Przyjęcie tego założenia wpływa na znaczny wzrost QALY po stronie interwencji, a tym samym wpływa na zaniżenie wyniku ICUR.
- Budzące wątpliwość, co do wiarygodności wyników jest uwzględnienie w wariancie podstawowym mediany przeżycia na poziomie 57,5 lat. Zgodnie z opinią prof. Kiliś-Pstrusińskiej ok. 30% chorych z cystynozą nefropatyczną umiera ok. 28 roku życia. Zdaniem prof. Zajączkowskiej oczekiwana długość życia pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej to 30-50 lat. Mimo że, zgodnie z opinią prof. Sykut-Cegielskiej, dzięki leczeniu cysteaminą pacjenci rzadziej lub później rozwijają niewydolność nerek, która wymaga dializoterapii lub transplantacji i zwiększa śmiertelność u młodych pacjentów, uwzględnienie takiej wartości mediany przeżycia może prowadzić do zawyżenia rzeczywistej wartości inkrementalnego efektu QALY, a w analizowanym przypadku również na zaniżoną wartość ICUR (w AW w wariancie uwzględniającym medianę przeżycia na poziomie 40 lat, ICUR wyższy jest o ok. 40 tys. PLN – 367 645 PLN vs 326 781 PLN).
- Kolejnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest uwzględnienie w modelu 100% *compliance*. Wnioskodawca powołał się na wysoki poziom przestrzegania zalecanego dawkowania [redacted] oraz na wyniki badania OCT-1, w którym *compliance* wyniósł ponad 95%. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na możliwość stopniowego zmniejszenia dawkowania oraz motywację pacjentów do przestrzegania zaleceń spowodowaną oczekiwaniem pacjentów na efektywną terapię. [redacted] Podejście takie jest niespójne i wpływa na ograniczoną wiarygodność założeń poczynionych przez wnioskodawcę.
- Nieuwzględnienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii lekiem Cystadrops np. z badania OCT-1 (w którym u pacjentów doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz rozwinęła się neowaskularyzacja rogówki) stanowi ograniczenie analizy prowadzące do zaniżenia kosztu po stronie ocenianej interwencji. W modelu nie uwzględniono po stronie interwencji dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych tj. ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, świąd oka oraz niewyraźne widzenie. Wnioskodawca tłumaczy takie postępowanie nieodnotowaniem w trakcie terapii trwającej 90 dni w badaniu CHOC poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a większość najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych miała charakter

przemijający oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie mniej takie podejście może prowadzić do zaniżenia kosztów po stronie interwencji.

- W modelu uwzględniono wyniki zdrowotne po stronie komparatora dotyczące komplikacji związanych z gromadzeniem kryształów cystyny na podstawie publikacji Tsilou 2002 i Tsilou 2006. Należy jednak mieć na uwadze, że ww. publikacjach część pacjentów stosowała krople do oczu w stężeniu tożsamym, co oceniana interwencja. Takie postępowanie wiąże się z uwzględnieniem komplikacji na podstawie danych o aktywnym leczeniu jedynie w ramieniu komparatora. Takie postępowanie nie jest zasadne i może prowadzić do zaniżenia kosztu po stronie interwencji. W ww. publikacjach chorzy zdiagnozowani przed 1986 r. nie otrzymywali kropli do oczu z cysteaminą od początku objęcia ich terapią. Należy zauważyć, iż populacja polskich pacjentów, którzy rozpoczną terapię lekiem Cystadrops w przypadku objęcia go refundacją również może rozpocząć ją kilka lat po postawieniu rozpoznania. W związku z powyższym interwencja stosowana w badaniu jest bliższa terapii wnioskowanej niż terapii BSC.
- Kolejnym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie wartości dotyczących spadku użyteczności na podstawie opinii ekspertów oraz publikacji, której wartości nie odnoszą się do pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W zakresie wykorzystanych w modelu wartości dotyczących skuteczności, wątpliwości może budzić uwzględnienie wyniku średniej zmiany ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCM) odnoszącego się do subpopulacji dzieci, dla którego w raporcie EMA nie osiągnięto istotności statystycznej. Ze względu na fakt, że redukcja ilości kryształów cystyny w rogówce oka w subpopulacji dzieci jest niższa niż w populacji ogólnej w badaniu, uwzględnienie tego wyniku w modelu jest podejściem konserwatywnym. W przypadku wyniku dla populacji ogólnej osiągnięto większą różnicę i osiągnięto IS.
- Należy również mieć na uwadze, że uwzględnione koszty w modelu są tylko przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się np. do kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia cysteaminą doustną w ramach RDTL. Aby przedłużyć leczenie w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące należy potwierdzić skuteczność leczenia. Nie jest pewne, jakie badania należy wykonać w tym celu, w związku z tym wnioskodawca w modelu

Niemniej jednak wnioskodawca nie wskazał jakie dokładnie badania są wykonywane w przypadku przedłożenia po raz pierwszy i kolejny wniosku o RDTL. Ponadto analitycy Agencji zwracają uwagę, że w AW nie uwzględniono istotnych parametrów modelu dotyczących innych wyników w zakresie skuteczności, w tym: brak różnic w odsetku pacjentów, u których dochodzi do utraty wzroku oraz zmniejszenie poziomu IVMC.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu nie było możliwe ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, wyszukując analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu. Ze względu na fakt, że cystynozą nefropatyczną jest chorobą ultrarządką wnioskodawca uwzględnił również publikacje dotyczące leczenia cysteaminą w postaci doustnej. Wnioskodawca nie odnalazł żadnej publikacji dotyczącej cysteaminy w postaci roztworu. Odnalazł jedynie 2 publikacje dotyczące stosowania cysteaminy w postaci doustnej. W związku z powyższym nie było możliwe bezpośrednie porównanie wyników niniejszego raportu z analogicznymi opracowaniami.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili wariant prawdopodobny zdaniem analityków, w którym

mediana przeżycia pacjentów w modelu wynosi 40 lat oraz płatnik publiczny nie ponosi kosztów wymiany co 6 mies. białej laski

dla osób niewidomych. Należy mieć na uwadze, że w wariantcie tym uwzględniono założone przez wnioskodawcę występowanie ślepoty po stronie komparatora, mimo że założenie to budzi wątpliwości i wpływa na obniżenie wartości ICUR.

Tabela 29. Wyniki CUA dla porównania Cystadrops vs BSC – obliczenia własne analityków Agencji

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Cystadrops	BSC	Cystadrops	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
ICUR z analizy podstawowej [zł/QALY]	326 781		324 869	

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops (chlorowoderek merkaptaminy) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie cystynozы nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”. W analizie ekonomicznej wykazano, iż stosowanie produktu leczniczego Cystadrops w porównaniu z wybranym komparatorem – BSC związane jest z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne. W wariantcie podstawowym wartość ICUR dla porównania Cystadrops vs BSC wyniosła z perspektywy płatnika publicznego ok. 327 tys. PLN w wariantcie bez RSS oraz ok. 325 tys. PLN w wariantcie z RSS. Cena progowa wyniosła [redacted] PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Oszacowane ceny progowe są niższe od zaproponowanej ceny zbytu netto.

[redacted] a także przyjmując medianę przeżycia pacjentów w modelu – 40 lat oraz nie uwzględniając kosztów wymiany białej łaski

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami. Głównym ograniczeniem dotyczącym danych wejściowych uwzględnionych w modelu, prowadzącym do zawyżenia wyniku QALY jest przyjęcie wieku początkowego pacjentów na poziomie 2 lat, podczas gdy w Polsce zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej to pacjenci dorośli. Do znaczącego wzrostu QALY dochodzi także w wyniku uwzględnienia występowania utraty wzroku u pacjentów nieleczonych. Założenie to opiera się jedynie na opinii eksperckiej, co stanowi poważne ograniczenie. Wątpliwości budzi także przyjęcie mediany przeżycia pacjentów z cystynozą nefropatyczną na poziomie 57,5 lat, a także uwzględnienie w modelu 100% *compliance* i brak testowania wartości tego parametru w AW. Należy również zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie uwzględnił leczenia zdarzeń niepożądanych po stronie interwencji oraz nie uwzględnił wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji. Jedynie po stronie komparatora uwzględniono wyniki zdrowotne dotyczące komplikacji związanych z gromadzeniem kryształów, mimo że zostały one zaczerpnięte z badania, w którym pacjenci stosowali krople do oczu w stężeniu takim samym co oceniana interwencja. Na wiarygodność wyników wpływa także uwzględnienie wartości dotyczących spadku użyteczności na podstawie opinii ekspertów oraz publikacji, która nie dotyczyła pacjentów z populacji docelowej.

Istotnym ograniczeniem dotyczącym struktury i założeń modelu jest nieprzeprowadzenie wielokierunkowej analizy wrażliwości, co uniemożliwia oszacowania wyników dla potencjalnych scenariuszy skrajnych. Należy

także mieć na uwadze, że w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie testowano wszystkich istotnych parametrów.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie skutków finansowych dla NFZ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops (chlorowoderek cysteaminy) stosowanego u pacjentów z cystynozą nefropatyczną u pacjentów powyżej 2 r.ż. w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021).

Populacja

Chorzy powyżej 2. r.ż. z cystynozą nefropatyczną, u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogówce podczas badania przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz nowy

Udział w rynku

Analiza scenariuszy skrajnych

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, minimalnego i maksymalnego.

Compliance

Wnioskodawca przyjął 100% *compliance*. Jako uzasadnienie takiego podejścia przytoczył wyniki badania OCT-1, w którym *compliance* wyniósł 95% (średnia dawka leku na dobę 3 krople/oko). Wnioskodawca jako uzasadnienie zaznaczył również, iż

[REDAKCE]. Ponadto podkreślono fakt zmniejszania dawki leku w trakcie leczenia z 4 do 1 kropli na dobę. W analizie wnioskodawcy zaznaczono również, iż cystynoza stanowi chorobę ultraradką, na której leczenie pacjenci oczekują wiele lat i w związku z tym pomijanie dawek leku wydaje się mało prawdopodobne, a tym samym wykluczenie z programu lekowego wynikające z braku efektu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla produktu Cystadrops stanowią pacjenci z cystynozą nefropatyczną od 2 r.ż., u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogowce.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia cystynozy w różnych krajach. Jednakże, uwzględniając opinie ekspertów klinicznych, wykorzystanie tych danych do oszacowania liczebności populacji w Polsce prowadzi do zawyżenia wyników. W związku z powyższym do oszacowań liczebności populacji wykorzystano dane otrzymane od NFZ i opinii ekspertów.

Przedstawiono dane pochodzące z opracowania AOTMiT nr. OT.422.43.2018, przygotowane na podstawie danych POLtube, według których w Polsce jest 14 chorych ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną, w tym 12 z postacią wczesnodziecięcą i 2 z postacią młodzieńczą.

Z danych NFZ uzyskano informację, iż do czerwca 2018 r. terapię lekiem Cystagon w ramach programu lekowego otrzymywało 6 pacjentów. Wykorzystano również opinię eksperta klinicznego prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej przedstawioną w raporcie OT.422.43.2018, w którym ekspert wskazała, iż tylko 8 chorych kwalifikuje się do terapii cysteaminą doustną.

Wnioskodawca jako populację docelową dla leku Cystadrops przyjął liczebność populacji wskazaną przez prof. Jolantę Sykut-Cegielską w opinii dotyczącej ratunkowego dostępu do produktu Cystagon (cysteamina doustna), jednocześnie wskazując, iż [REDAKCE]

Koszty

W ABW uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt produktu leczniczego Cystadrops;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Koszty leków

Cenę hurtową produktu leczniczego Cystadrops (cysteamina), stanowiącą limit finansowania (nowa grupa limitowa, lek stosowany w ramach programu lekowego) oszacowano na [REDACTED]

Koszty diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym oraz koszty diagnostyki i [REDACTED] zacerpnięto z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 5.1.2 AE.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	14	14
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	8	8

*w chwili obecnej 2 pacjentów stosuje lek Cystadrops w ramach RDTL

Wyniki analizy podstawowej

W wariantcie analizy bez RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Cystadrops spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o 1936 PLN zarówno w pierwszym, jak i drugim roku.

W wariantcie analizy z RSS, podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wpłynie na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o: ok. [REDACTED] w 1. i o [REDACTED] w 2. roku.

W analizie wnioskodawca wskazał, iż do grudnia 2018 r. wydano 2 zgody na refundację produktu Cystadrops w ramach RDTL, [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

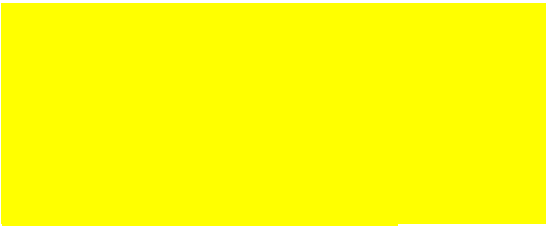


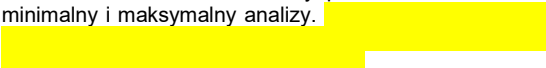
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	2 584 966	2 584 966		
Scenariusz nowy (PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	2 583 030	2 583 030		
Koszty inkrementalne (PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	-1936	-1936		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Opis założeń analizy wnioskodawcy został szczegółowo uzasadniony. Wątpliwości budzi jednak fakt przyjęcia w wariancie podstawowym, iż lek Cystadrops będzie stosowany przez taką samą liczbę pacjentów jak lek Cystagon (doustna postać cysteaminy, lek do stosowania ogólnego).</p> <p>Stosowanie cysteaminy doustnej może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych tj.: zespół nerczycowy, w niektórych przypadkach stwierdzano błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym. Natomiast działania niepożądane produktu w postaci kropeł do oczu są przemijające i mają nasilenie łagodne lub umiarkowane. Powyższy fakt przemawia za możliwością podawania wnioskowanego leku większej liczbie pacjentów niż produktu Cystagon.</p> <p>Należy również zauważyć, iż przeciwwskazaniem do leczenia lekiem Cystagon jest nadwrażliwość na pochodną penicyliny penicylaminę. Istnienie tego zaburzenia nie stanowi natomiast przeciwwskazania do stosowania terapii produktem Cystadrops, w związku z powyższym pacjenci, u których występowałaby taka nadwrażliwość mogliby stosować cysteaminę w kroplach.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przedstawiono właściwe uzasadnienie wyboru 2-letniego horyzontu czasowego analizy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono dane aktualne na dzień złożenia wniosku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	 W analizie podstawowej, wariantie istniejącym nie uwzględniono aktualnej sytuacji finansowania leku Cystadrops w Polsce – obecnie lek jest stosowany przez 2 pacjentów. Powyższe zastrzeżenie zostało opisane szerzej w rozdziałach 6.3.1, 6.3.2 i 6.3.3 niniejszej analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Cystadrops stosowany jest obecnie u 2 pacjentów w ramach RDTL. Dane NFZ nie pozwalają na oszacowanie przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku. Wnioskodawca do określenia przyszłej sprzedaży leku wykorzystał dane dotyczące refundacji leku Cystagon do stosowania ogólnego, zawierającego tę samą substancję czynną co lek Cystadrops oraz opinię eksperta klinicznego również odnoszącą się do populacji, która mogłaby stosować lek Cystagon.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw leku 
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. 

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:



- Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 8 osób w skali roku w oparciu o dane NFZ o chorych leczonych w programie lekowym dla produktu Cystagon (6 osób w okresie styczeń 2017 – czerwiec 2018 roku) plus dodatkowe 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii cysteamina doustną. Przyjęcie takiego założenia dotyczącego oszacowania populacji wydaje się rozwiązaniem optymalnym, gdyż trudno w sposób wiarygodny określić ile spośród pozostałych osób dotychczas nieleczonych w programie dla produktu Cystagon, zdecydowałoby się na włączenie do nowego programu. Równocześnie w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono warianty skrajne uwzględniające odpowiednio minimalną oraz maksymalną liczebność populacji docelowej (...).

Komentarz analityków Agencji:

- Należy zauważyć, iż w chwili obecnej po ponad roku od uzyskania pozytywnej opinii AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu cystynoza nefropatyczna w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (Opinia nr 14/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.) lek stosowany jest przez 2 pacjentów (liczba ta nie uległa zmianie od początku istnienia możliwości refundowania ww. technologii). Należy zauważyć, iż możliwość stosowania leku w ramach RDTL wiąże się z licznymi ograniczeniami formalnymi i administracyjnymi (wniosek składany jest przez świadczeniodawcę (nie pacjenta), do wniosku należy dołączyć opinię konsultanta krajowego lub wojewódzkiego, istnieje konieczność przedłużenia zgody po 3 miesiącach leczenia, przedłużenie zgody następuje po potwierdzeniu skuteczności leczenia). W związku powyższym, zdaniem analityków Agencji, zasadnym wydaje się przyjęcie w ramach scenariusza istniejącego, iż liczba pacjentów przyjmujących lek Cystadrops w ramach RDTL jest równa liczbie pacjentów, którzy stosują ten lek obecnie, tj. 2 pacjentów.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Wątpliwości analityków Agencji budzi zaproponowany przez wnioskodawcę

- W scenariuszu maksymalnym analizy przyjęto liczebność populacji z cystynozą nefropatyczną wg danych POLtube – 14 osób. Powyższa liczebność obejmuje zarówno pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby – 12 osób, jak i postacią młodzieńczą – 2 osoby. Przyjęcie powyższego założenia nie jest zgodne z założeniami analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej i ekonomicznej, w której jako populację wnioskowaną przedstawiono jedynie pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanej liczebności populacji docelowej.

Dla wariantu bez RSS, w scenariuszu minimalnym oszacowano, że refundacja leku Cystadrops dla 6 pacjentów spowoduje zmniejszenie wydatków NFZ o ok. 1,5 tys. PLN w obydwóch latach refundacji.

W wariantcie maksymalnym, w którym założono, iż terapią objętych zostanie 14 osób (również pacjenci z młodzieńczą postacią choroby) przy braku uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego w 1. i 2. roku refundacji zmniejszą się o ok. 3,4 tys. PLN

Wyniki dla ww. scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33 Wyniki wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Wariant analizy	Liczba pacjentów	bez RSS PLN		z RSS PLN	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza główna –					
Wariant podstawowy	8	-1936	-1936		
Wariant minimalny	6	-1452	-1452		
Wariant maksymalny	14	-3388	-3388		
Wariant podstawowy					
Wariant minimalny					
Wariant maksymalny					

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania dla wariantu scenariusza istniejącego, w którym w 2020 r. 2 pacjentów przyjmuje lek Cystadrops w ramach RDTL oraz

W analizowanym wariantcie w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają (w każdym wariantcie AWB wnioskodawcy dochodziło do oszczędności po stronie płatnika publicznego) o ok. 1,94 mln PLN w 1. i 2. roku refundacji bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz

Tabela 34. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Wariant analizy	bez RSS PLN		z RSS PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	-1936	-1936		
Wariant podstawowy wg analityków Agencji	1 937 272	1 937 272		

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego w związku z refundacją leku Cystadrops w ramach programu lekowego o ok. 1936 PLN w 1. i 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS. Wyniki analizy wrażliwości również wskazują na oszczędności związane z rozpoczęciem refundacji leku Cystadrops w ramach programu lekowego.

Analizę wnioskodawcy cechuje wiele ograniczeń, mających istotny wpływ na jej wiarygodność.

pomimo iż od ponad roku udzielania zgód na finansowanie terapii lek stosuje jedynie 2 pacjentów.

Z uwagi na niepewność oszacowań wpływu na budżet wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, w których uwzględniono, iż w 2020 r. 2 pacjentów przyjmuje lek Cystadrops w ramach RDTL oraz [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzona analiza wykazała wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS o 1,94 mln PLN w 1. i 2. roku refundacji oraz w wariantcie [REDACTED].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W związku z niską wiarygodnością AWB przeprowadzoną przez wnioskodawcę oraz niskim, zdaniem analityków Agencji, prawdopodobieństwem wystąpienia sytuacji opisanej w ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w AWA przyjęto za najbardziej wiarygodne wyniki scenariusza AWB przedstawione w obliczeniach własnych analityków Agencji bez uwzględnienia RSS, przy którym dochodzi do wzrostu kosztów inkrementalnych płatnika publicznego, związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

W analizie racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy przyjęto rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie ma pozwolić na uwolnienie środków pozwalających na pokrycie kosztów leczenia oszacowanych w scenariuszu [redacted], w którym wzrost wydatków z budżetu NFZ, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Cystadrops w ramach programu lekowego wyniesie zarówno w [redacted].

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

Jako oczekiwany efekt wskazano zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, w tym wzrost udziału w rynku leków tańszych, co pozwoli na trwałe obniżenie podstaw w wielu grupach limitowych, finansowanie leków tańszych niż limit, wzrost konkurencyjności cenowej oraz obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż zastosowanie proponowanego rozwiązania będzie skutkowało uwolnieniem środków w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z AWB.

W symulacji skutków proponowanego rozwiązania wnioskodawca przyjął brak zmian w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, urzędowych cen zbytu, podatku VAT, struktury sprzedaży w grupach limitowych, marż hurtowych. Roczny budżet refundacji NFZ przyjęto na poziomie 2019 r. Inne założenia obejmują:

- czas rozpoczęcia interwencji – dowolny moment wybrany przez Ministerstwo Zdrowia;
- efekt interwencji – przejęcie przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w danej grupie limitowej;
- wejście w życie skutków proponowanej interwencji – po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż najtańszego leku w grupie wzrośnie do poziomu 15,1%;

Punktem wyjściowym przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania jest moment publikacji obwieszczenia z przesuniętą podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę.

Jako efekt powyższych rozwiązań w AR wnioskodawcy przyjęto, iż dojdzie do zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 83.0, polegającej na jej przesunięciu z leku Letrox 125 mikrogramów, tabl., 125 µg na produkt Euthyrox N 150 tabl., 150 µg.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił 3 scenariusze:

- pesymistyczny – oszczędności wynikają z zastosowania rozwiązania oszczędnościowego w jednej grupie limitowej – 83.0;
- bazowy – przyjęto, iż planowane rozwiązania wpłyną na zmiany podstaw limitu w większej liczbie grup limitowych i wygenerują w budżecie NFZ odsetek oszczędności 5-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 83.0, czyli 5,1%;

- optymistyczny – przyjęto, iż planowane rozwiązania wpłyną na zmiany podstaw limitu w większej liczbie grup limitowych i wygenerują w budżecie NFZ oszczędności 3-krotnie niższe niż odsetek wykazany w grupie limitowej 83.0, czyli 8,5%.

Horyzont czasowy analizy wynosi dwa lata. Koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji jest identyczny w obu latach.

Tabela 35 Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszach: pesymistycznym, bazowym, optymistycznym

Scenariusz pesymistyczny				
Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego (PLN)	Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)	Zmiana kwotowa (PLN)	Zmiana procentowa (%)
83.0	32 746 190	24 358 817	-8 387 373	-25,6%
Scenariusz bazowy				
Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej* (PLN)		Zmiana procentowa (%)	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej (PLN)	Koszt inkrementalny (PLN)
8 170 107 000		-5,1	7 751 580 539	-418 526 461
Scenariusz optymistyczny				
8 170 107 000		-8,5	7 472 562 898	-697 544 102

*wnioskodawca przyjął kwoty wynikające z planu finansowego NFZ na 2019 r.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 8,4 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Cystadrops wykazane [redacted].

Uwagi analityków Agencji

Podobne rozwiązanie zostało zaproponowane w przypadku wniosku o refundację leku Acarizax i Formetic. W AWA nr OT.4350.9.2017 oraz OT.4330.3.2017, analitycy Agencji zwrócili uwagę na następujące kwestie:

- oszczędności związane z proponowanym mechanizmem obniżenia wydatków NFZ nie zostaną wygenerowane w sposób natychmiastowy, istnieje więc ryzyko, że w ramach horyzontu czasowego przyjętego w AWB nie zostanie zwolniona wystarczająca ilość środków;
- działania dotyczące rozpowszechniania informacji o dostępności tańszych odpowiedników leków będą generować koszty obciążające inne budżety niż budżet na refundację;
- proponowane rozwiązania pokrywają się częściowo z prowadzonymi już przez Ministerstwo Zdrowia działaniami dotyczącymi rozpowszechniania wiedzy o tańszych odpowiednikach leków wśród pacjentów;
- zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej, zaproponowane rozwiązanie oparte jest na założeniach, których realizacja w rzeczywistości będzie wysoce nieprawdopodobna. Np. wg prognoz wnioskodawcy, możliwe jest przejście przez lek Euthyrox N 150 udziałów w rynku preparatów o niższych dawkach, w tym Euthyrox N 88 µg (brak możliwości uzyskania równoważnej dawki leku, nawet po podzieleniu tabletki).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego przekazane przez ekspertów klinicznych w podziale na poszczególne części tego programu.

Tabela 36. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. nadzw. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej (woj. lubelskie)	Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska Kierownik Pracowni Badań Urodynamicznych USK im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu
Kryteria kwalifikacji	<i>Rozpoznanie cystynozy nefropatycznej z obecnością kryształków cystyny w badaniu w lampie szczelinowej lub mikroskopie konfokalnym.</i>	<i>Kryterium kwalifikacji powinno być jedynie kliniczne rozpoznanie cystynozy z towarzyszącymi depozytami cystyny w rogówce oka.</i>	<i>Bez uwag.</i>
Określenie czasu leczenia w programie	<i>Bez uwag.</i>	<i>Przez całe życie.</i>	<i>W zależności od tolerancji leku i efektów terapeutycznych.</i>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<i>Jak przy kwalifikacji do programu lekowego leczenia Cystagonem z badaniem w lampie szczelinowej lub mikroskopie konfokalnym i konsultacją okulistyczną.</i>	<i>Jedynie badanie okulistyczne co 3 miesiące (lampa szczelinowa, OCT lub w miarę dostępności IVCM). Biorąc pod uwagę, że leczenie kroplami ocznymi ma charakter wspomagający i miejscowy, nie ma potrzeby wykonywania ogólnych badań laboratoryjnych krwi czy moczu.</i>	<i>Proponuję podczas konsultacji okulistycznej: ocena ilości kryształków cystyny w rogówce oka i głębokości osadzania się kryształów (DCD).</i>
Monitorowanie leczenia	<i>Co 90 dni badanie w lampie szczelinowej lub mikroskopie konfokalnym i konsultacją okulistyczną.</i>	<i>Jedynie badanie okulistyczne co 3 miesiące – ocena depozytów cystyny (lampa szczelinowa, OCT lub w miarę dostępności IVCM) i badanie ostrości wzroku.</i>	<i>Proponuję: po rozpoczęciu leczenia badanie okulistyczne po 30, 60 i 90 dniach, następnie co 6 mies. Badanie okulistyczne z uwzględnieniem oceny zmian ilości kryształków cystyny w rogówce oka i zmian głębokości osadzania się kryształów względem wartości początkowej.</i>
Kryteria wyłączenia z programu	<i>Bez uwag.</i>	<i>Zła tolerancja kropli, brak subiektywnej poprawy, przyrost ilości depozytów cystyny w ocenie okulistycznej.</i>	<i>Bez uwag.</i>

Konsultant Krajowy – prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała ponadto, iż efektu leczenia lekiem Cystadrops należy się spodziewać po 3 miesiącach. Ekspertka zaznaczyła, iż po takim czasie terapii sprawdzano jej skuteczność w opublikowanych badaniach klinicznych. Taką samą opinię przedstawiła prof. Maria Zajączkowska.

Dodatkowo dokonano porównania zapisów programu lekowego z ChPL Cystadrops.

Tabela 37. Porównanie zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Cystadrops i uwagi analityków Agencji

Program lekowy	ChPL Cystadrops	Uwagi analityków Agencji
3) [redacted]	[redacted]	[redacted]

Program lekowy	ChPL Cystadrops	Uwagi analityków Agencji

Komentarz analityków Agencji

Uwaga ogólna

Program lekowy obejmujący stosowanie wnioskowanej interwencji

Lek Cystagon był refundowany w ramach programu „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD10 E72.0)”. Analizowany w niniejszym opracowaniu program zatytułowano: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”. Analizy: APD, AKL i AE przedłożone przez wnioskodawcę obejmują wskazanie – wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej. Zdaniem analityków Agencji istnieje ryzyko, iż usunięcie z nazwy programu określenia, iż terapią będą objęci pacjenci z wczesnodziecięcą postacią choroby oraz brak wskazania dokładnego rozpoznania w kryteriach kwalifikacji do programu, umożliwi korzystanie z terapii osobom z młodzieńczą postacią choroby. Wprawdzie niemowlęca forma cystynozy jest najczęstsza, a dodatkowo jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego u dzieci, niemniej u pacjentów z postacią młodzieńczą (2 pacjentów w Polsce według POLtube) również mogą występować łagodne objawy zespołu Fanconiego.

Kryteria kwalifikacji

Określone w programie lekowym kryteria kwalifikacji uwzględniają . Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne leku Cystadrops, obejmujące leczenie objawów ocznych choroby zasadnym wydaje się uwzględnienie w kryteriach kwalifikacji jedynie możliwość identyfikacji kryształów cystyny w rogowce pacjentów z już stwierdzoną wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną.

Badania przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia

. Należy zaznaczyć, iż lek Cystagon stanowi lek do stosowania ogólnego, który wpływa na ograniczenie gromadzenia 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. Lek Cystadrops natomiast ma postać kropli do oczu i stosowany jest wyłącznie w celu leczenia powikłań ocznych choroby. Tym samym przeprowadzenie wszystkich wymienionych w programie lekowym badań

poza badaniami okulistycznymi, jest zdaniem analityków Agencji nieuzasadnione.

Stanowisko to znajduje odzwierciedlenie w opinii ekspertki klinicznej prof. Marii Zajączkowskiej, która w badaniach kwalifikujących do leczenia oraz monitorowaniu leczenia jako zalecane badania wymieniła jedynie badania okulistyczne. Zdaniem ekspertki *biorąc pod uwagę, że leczenie kroplami ocznymi ma charakter wspomagający i miejscowy, nie ma potrzeby wykonywania ogólnych badań laboratoryjnych krwi czy moczu*. Również prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała, iż w ramach monitorowania powinno być wykonywane *badanie w lampie szczelinowej lub mikroskopie konfokalnym i konsultacją okulistyczną co 90 dni*.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cystadrops w leczeniu powikłań ocznych wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.12.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cystadrops, merkaptamine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Cystadrops u pacjentów dorosłych oraz dzieci powyżej 2. roku życia cierpiących na cystynozę powodującą odkładanie się złogów kryształów cystyny w rogówce oka. Dwie spośród trzech odnalezionych rekomendacji były pozytywne – HAS 2017 i Zorginstituut Nederland 2017.

W rekomendacji HAS 2017 zalecono refundację leku w analizowanym wskazaniu. Zaznaczono również, że badania kliniczne jednoznacznie wskazują, że Cystadrops obniża gęstość złogów cystyny w rogówce oka. Dowody kliniczne świadczą o wyższej skuteczności stosowania leku Cystadrops w danym wskazaniu w porównaniu z podawaniem cysteaminy w stężeniu 0,1%. W rekomendacji zwrócono uwagę na fakt występowania działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku Cystadrops.

Zorginstituut Nederland 2017 zarekomendował refundację produktu Cystadrops. Wyniki badań wskazują na terapeutyczną wartość dodaną produktu Cystadrops w porównaniu do placebo (na podstawie badań porównujących wnioskowaną technologię z cysteamina w stężeniu 0,1%).

Negatywna opinia AWMSG 2017 wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cystadrops

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2017	Pacjenci powyżej 2 roku życia cierpiący na cystynozę, powodującą odkładanie się złogów kryształów w rogówce oka.	<p><u>Stanowisko:</u> Produkt leczniczy Cystadrops nie został zaakceptowany do stosowania w Walii w analizowanym wskazaniu w ramach publicznej służby zdrowia (ang. NHS-National Health Service), ze względu na brak przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> AWMSG przed przeprowadzeniem oceny technologii medycznych, uwzględnia plan prac NICE. Aby uniknąć powielania pracy AWMSG zazwyczaj nie wydaje decyzji, jeśli NICE planuje publikację wytycznych dotyczących oceny danej technologii w okresie 12 miesięcy od dopuszczenia leku do obrotu.</p> <p>Leku Cystadrops nie można zatwierdzić do użytku w ramach NHS Wales, ponieważ nie przeprowadzono oceny technologii przez NICE lub AWMSG. Lek nie powinien być przepisywany rutynowo w ramach NHS Wales dla wskazań podanych powyżej.</p> <p>Powyższe stanowisko zostanie usunięte po przedłożeniu wniosku lub zaktualizowane po opublikowaniu przez NICE wytycznych dot. możliwości stosowania ww. leku w populacji docelowej.</p>
HAS 2017		<p><u>Stanowisko:</u> Zaleca się włączenie leku Cystadrops na listę leków refundowanych w warunkach szpitalnych. Leczenie należy rozpoczynać wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy.</p> <p><u>Uwagi i uzasadnienie:</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Komisja zaznaczyła konieczność udostępnienia danych dla długiego okresu obserwacji, w szczególności dotyczących pacjentów uwzględnionych w badaniach, umożliwiających ponowną ocenę.</p> <p>Rzeczywiste korzyści (ang. actual benefits) odnoszone ze stosowania leku Cystadrops są istotne. Cystadrops zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w leczeniu złogów cystyny w rogówce u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.</p> <p>Dane kliniczne: Przeprowadzono otwarte badanie porównujące Cystadrops (0,55% cysteaminy) ze szpitalnym preparatem przygotowanym przez AGEPS (fr. Agence Générale des Equipements et Produits de Santé) tj. 0,1% roztworem cysteaminy u 32 pacjentów cierpiących na cystynozę w wieku powyżej 2 lat. W grupie przyjmującej Cystadrops nastąpiła większa redukcja złogów kryształów cystyny w rogówce po 90 dniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu do grupy kontrolnej ze średnim odchyleniem między grupami wynoszący 3,8 pkt (w skali IVCM (zakres od 0 do 28), $p < 0,001$).</p> <p>Wszyscy pacjenci z grupy stosującej Cystadrops zgłosili co najmniej jedno przemijające działanie niepożądane: mrowienie, zaczerwienienie, uczucie ciepła, niewyraźne widzenie. Działania niepożądane w tej grupie występowały częściej niż w grupie kontrolnej. W jednym przypadku stwierdzono neowaskularyzację rogówki, prawdopodobnie wywołaną stosowaną terapią.</p>
<p>Zorginstituut Nederland 2017</p>		<p><u>Stanowisko:</u> Zaleca się włączenie leku Cystadrops na listę leków refundowanych, ale wiąże się to z dodatkowymi kosztami w wysokości 2,2 mln €. Roczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Cystadrops wynosi 53 300 €, natomiast roczny koszt leczenia pacjenta preparatem aptecznym dostępnym w Holandii wynosi około 1 840 €. Na podstawie szacunkowej oceny wpływu na budżet nie wymaga się analizy farmakoekonomicznej.</p> <p><u>Uwagi i uzasadnienie:</u> W raporcie dotyczącym farmakoterapii oceniano Cystadrops (0,55% cysteaminy) w porównaniu z roztworem 0,1% cysteaminy, który może zostać uznany za placebo. Jako wnioski z oceny wskazano, iż Cystadrops (stosowany 4 razy dziennie po 1 kropli) wykazuje terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu do 0,1% roztworu cysteaminy.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie dotyczy	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Nie dotyczy	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Nie dotyczy	Nie
Norwegia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Nie dotyczy	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubiением czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 8.01.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cystadrops (cysteamina) jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Żaden z powyższych krajów nie ma PKB zbliżonego do Polski. We wniosku nie podano poziomu refundacji ze środków publicznych. W żadnym z 8 krajów nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.11.2018 r., znak PLR.4600.745.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 15.11.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cystadrops (cysteamina), 3,8 mg/ml, krople do oczu, roztwór, fiolka 5 ml, EAN: 3663502000274;

w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72)”.

Wskazanie zarejestrowane leku Cystadrops obejmuje leczenie rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą. Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym nazwa programu lekowego, w ramach którego miałby być stosowany lek Cystadrops brzmi „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej”. Załączony program lekowy nosi inną nazwę: „Leczenie cystynozy nefropatycznej” i zdaniem analityków Agencji nie pozwala na jednoznaczną identyfikację pacjentów jedynie z wczesnodziecięcą postacią choroby (pierwotnie zakładano włączenie leku Cystadrops do istniejącego programu lekowego (po modyfikacji), obejmującego leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną produktem Cystagon; realizacja ww. programu lekowego została zakończona 30 czerwca 2018 r., w związku z czym wnioskodawca zmienił nazwę i treść proponowanego programu lekowego). W analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej i analizie ekonomicznej populację docelową programu określono jako osoby z wczesnodziecięcą postacią choroby. Natomiast w analizie wpływu na budżet scharakteryzowano populację docelową jako pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Niemniej w oszacowaniach populacji docelowej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przyjęto liczebność populacji na podstawie danych dotyczących refundacji leku Cystagon, a więc populacji pacjentów z wczesnodziecięcą postacią choroby.

Problem zdrowotny

Cystynozą to rzadkie schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Występuje ono z częstością ok. 1: 200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynozą nefropatyczną wczesnodziecięcą, dotyczącą 95% populacji chorych. 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 11 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wnioskodawca obrał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Wybór ten, zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny. Brak jest, oprócz kropli zawierających cysteaminę leków stosowanych i rekomendowanych w rozpatrywanym wskazaniu zarówno przez ekspertów, jak i wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę skuteczności wnioskowanej interwencji oparto o dwa badania pierwotne, CHOC i OCT-1. W badaniu CHOC, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych dokonano oceny skuteczności kropli Cystadrops (CYS) względem kropli zawierających 0,10% hydrochlorok cysteaminy (0,10% CH). Natomiast badanie OCT-1 stanowi próbę jednoramienną. Do badań CHOC i OCT-1 włączano odpowiednio pacjentów w wieku powyżej 2 i 3 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. W badaniu CHOC uczestniczyło 16 pacjentów w grupie stosującej CYS oraz 15 w grupie 0,10% CH, natomiast badanie OCT-1 liczyło 8 pacjentów. Analizę wyników przeprowadzono w przeliczeniu na liczbę oczu. Oceny punktów końcowych dokonywano po 30 i 90 dniach terapii w badaniu CHOC oraz po 5 latach w badaniu OCT-1, raportując różnice względem wartości początkowej. Do głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach należały: zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej (pomiar za pomocą IVCM – pierwszorzędowy punkt końcowy), głębokość osadzania kryształów, grubość rogówki oraz nasilenie światłowstrętu. Pod względem parametrów okulistycznych takich jak, ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast, w badaniu CHOC

nie raportowano IS różnic między badanymi grupami. Znamiennej poprawy nie raportowano również w badaniu OCT-1.

Klinicznie kluczowy punkt końcowy stanowi nasilenie światłowstrętu. W badaniu CHOC po 3 miesiącach średnia redukcja wyniosła 36% w ramieniu terapii Cystadrops vs. brak zmiany w ramieniu komparatora ($p < 0,001$). W badaniu OCT-1 również, raportowano IS poprawę po zastosowaniu leczenia kroplami Cystadrops, o 20% i 36% odpowiednio w 3. i 60. miesiącu.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, w badaniu CHOC, po 3 miesiącach terapii, notowano bezwzględne zmniejszenie zagęszczenia kryształów cystyny w rogówce mierzonych za pomocą IVCM względem wartości wyjściowych o 40,4% w ramieniu Cystadrops vs 0,7% w ramieniu 0,10% CH. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji względem wartości wyjściowej uzyskano dla powyższego punktu końcowego również w 5 letnim okresie obserwacji w badaniu OCT-1, przy czym redukcja wynosiła ok. 33%. Redukcję obserwowano między 1 a 3 miesiącem, po czym nastąpiła stabilizacja wyniku. W badaniu CHOC w zakresie drugorzędowych punktów końcowych raportowano znamiennej statystycznie poprawę w grupie stosującej CYS vs 0,10% CH w ocenie wyników uzyskanych w pomiarach dokonywanych w lampie szczelinowej oraz głębokości osadzania się kryształów względem wartości początkowej ($p < 0,001$). Powyższe wyniki nie uzyskały istotności w badaniu OCT-1 po 48 miesiącach obserwacji.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa

W przedmiotowej AWA, w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w ramieniu produktu Cystadrops.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów w badaniach CHOC i OCT-1. Miejscowe niepożądane reakcje na lek raportowano u wszystkich badanych pacjentów. Ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie i świąd oczu po zakropleniu należały do najczęściej zgłaszanych reakcji miejscowych. Większość zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych miała charakter przejściowy (ustąpienie w ciągu 1 godziny lub mniej). U 1 pacjenta w badaniu OCT-1 raportowano wystąpienie poważnego działania niepożądanego, uznanego za możliwie związane z zastosowanym leczeniem, tj. wystąpienie neowaskularyzacji rogówki po 3,5 roku terapii.

Znaczne różnice pomiędzy badaniami zidentyfikowano w zakresie raportowania poważnych zdarzeń niepożądanych, które w badaniu CHOC (okres obserwacji 90 dni) nie zostały zgłoszone u żadnego pacjenta, natomiast w badaniu OCT-1, w którym okres obserwacji był znacznie dłuższy (60 miesięcy), zaraportowano u 75% pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania Cystadrops vs BSC. Wykazano, iż stosowanie produktu leczniczego Cystadrops w porównaniu z wybranym komparatorem – BSC związane jest z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne. W wariancie podstawowym wartość ICUR wyniosła z perspektywy płatnika publicznego ok. 327 tys. PLN w wariancie bez RSS oraz ok. 325 tys. PLN w wariancie z RSS. Cena progowa wyniosła [redacted] PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] PLN w wariancie z RSS i była niższa od proponowanej CZN.

Ograniczeniem AE zdaniem analityków Agencji jest przyjęcie wieku początkowego pacjentów na poziomie 2 lat, podczas gdy w Polsce zdecydowana większość pacjentów to pacjenci dorośli, uwzględnienie w modelu 100% *compliance* i brak testowania wartości tego parametru w AW, uwzględnienie jednocześnie dyskontowania

[redacted] oraz przyjęcie na podstawie opinii ekspertów, odsetka pacjentów, u których dochodzi do utraty wzroku. Wątpliwości budzi również przyjęcie mediany przeżycia pacjentów w modelu na poziomie 57,5 lat oraz uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych w ramieniu komparatora na podstawie badania, w którym pacjenci stosowali krople zawierające cysteaminę oraz nieuwzględnienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

W związku z licznymi ograniczeniami AE wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w których [redacted], a także przyjęto medianę przeżycia pacjentów w modelu – 40 lat oraz nie uwzględniono konieczności wymiany białej laski co 6 mies. Wariant ten zdaniem analityków Agencji mógłby zostać przyjęty jako wariant podstawowy analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały oszczędności z perspektywy płatnika publicznego o ok. 1936 PLN w 1. i 2. roku refundacji w wariantach bez RSS i [REDAKTOWANE]

Analizę wnioskodawcy cechuje wiele ograniczeń, mających istotny wpływ na jej wiarygodność. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] pomimo iż od ponad roku udzielania zgód na finansowanie terapii lek stosuje jedynie 2 pacjentów. [REDAKTOWANE]

Z uwagi na niepewność oszacowań wpływu na budżet wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne (uwzględniono, iż w scenariuszu istniejącym 2 pacjentów stosuje Cystadrops w ramach RDTL, [REDAKTOWANE]), które wykazały wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego w wariantach bez RSS o 1,94 mln PLN w 1. i 2. roku refundacji oraz [REDAKTOWANE].

Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDAKTOWANE]). Analizowany w niniejszym opracowaniu program zatytułowano: „Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”. Zdaniem analityków Agencji istnieje ryzyko, iż usunięcie z nazwy programu określenia, iż terapią będą objęci pacjenci z wczesnodziecięcą postacią choroby oraz brak wskazania dokładnego rozpoznania w kryteriach kwalifikacji do programu, umożliwi korzystanie z terapii osobom z młodzieńczą postacią choroby. Wprawdzie niemowlęca forma cystynozy jest najczęstsza, a dodatkowo jest najczęstszą przyczyną zespołu Fanconiego u dzieci, niemniej u pacjentów z postacią młodzieńczą (2 pacjentów w Polsce według POLtube) również mogą występować łagodne objawy zespołu Fanconiego.

Zdaniem analityków Agencji w obecnie analizowanym programie powinny być uwzględnione jedynie badania niezbędne do prowadzenia i monitorowania terapii cysteaminą w postaci kropli do oczu.

W ramach prac nad AWA otrzymano uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego programu lekowego. Na szczególną uwagę zasługuje opinia prof. Marii Zajączkowskiej, która wskazała, iż badanie przy kwalifikacji do leczenia powinno obejmować jedynie badania okulistyczne [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wszystkie ekspertki wskazały konieczność przeprowadzania badań okulistycznych w ramach monitorowania leczenia. Prof. Zajączkowska i prof. Jolanta Sykut-Cegielska zaproponowały wykonywanie ww. badań co 3 mies., natomiast prof. Kiliś-Pstrusińska zaproponowała wykonywanie badań po 30, 60 i 90 dniach od rozpoczęcia terapii, a następnie co 6 mies. Konsultant Krajowy – prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała ponadto, iż efektu leczenia lekiem Cystadrops należy się spodziewać po 3 miesiącach – program lekowy [REDAKTOWANE]

W ramach zgodności programu lekowego z ChPL Cystadrops zidentyfikowano niespójność. [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla cysteaminy w leczeniu cystynozy. Dwie spośród trzech odnalezionych rekomendacji były pozytywne – HAS 2017 i Zorginstituut Nederland 2017. W rekomendacji HAS 2017 wskazano na wyższą skuteczność stosowania leku Cystadrops nad cysteaminą w stężeniu 0,1%, natomiast w rekomendacji Zorginstituut Nederland 2017 wskazano na wartość dodaną produktu Cystadrops w porównaniu do placebo na podstawie badań, w których komparator również stanowił 0,1% roztwór

cysteaminy. W rekomendacji HAS 2017 zwrócono uwagę na występowanie działań niepożądanych leku Cystadrops. Negatywna opinia AWMSG 2017 wynika z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Uwagi dodatkowe

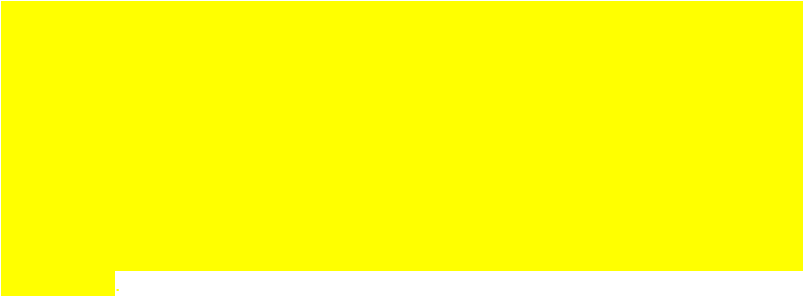

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>1. Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w kryteriach kwalifikacji badań do analizy w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach w ramieniu komparatora wskazał BSC, nie wymieniając możliwości uznania jako BSC terapii z zastosowaniem cysteaminy w niższych stężeniach. Jednakże do analizy włączono badanie, w którym komparator stanowił lek zawierający 0,1% roztwór chlorowodoru cysteaminy, stanowiący terapię aktywną. Wnioskodawca określił takie postępowanie jako podejście konserwatywne. Należy jednak wskazać, iż w przypadku analizy bezpieczeństwa takie porównanie nie pozwala na wiarygodną ocenę różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania kropli Cystadrops i BSC.</p> <p>Ponadto w kryteriach włączenia badań do analizy wnioskodawca podał dawkowanie wnioskowanego leku – jedna kropla 4 razy dziennie, tymczasem w części badań włączonych do analizy dawkowanie nie spełniało tego kryterium.</p>	NIE	<p>W ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawiono wyjaśnienie, jednak nie stanowi ono dokładnej odpowiedzi na przesłaną uwagę. W wyjaśnieniu powtórzono uzasadnienie akceptacji 0,10% CH jako komparatora w analizie skuteczności i bezpieczeństwa oraz przedstawiono opis dawkowania produktu Cystadrops w badaniu OCT-1. Natomiast uwaga AOTMiT dotyczyła samego sformułowania kryteriów włączenia/wykluczenia do AKL, których zawężenie nie było spójne z przeprowadzoną analizą (Rozdz. 1.3. Tab.1. AKL wnioskodawcy)</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędy w charakterystyce badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, w zakresie opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera pełnego opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględniającego kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W charakterystyce tabelarycznej badania CHOC wskazano, iż w badaniu nie określono metody randomizacji, co nie jest zgodne z informacją zamieszczoną w publikacji Liang 2017 do tego badania. Jednocześnie w tabeli zawierającej charakterystykę badania CHOC przedstawiono jedynie część kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.</p>	TAK	<p>Przedstawiono brakujące informacje.</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>3. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>1) W Analizie ekonomicznej (AE) przedstawiono wyniki zdrowotne dla BSC w zakresie komplikacji związanych bezpośrednio z gromadzeniem kryształów cystyny (keratopatia filamentowa i taśmowata oraz neowaskularyzacja rogówki) na podstawie badania NIH (Tsilou 2002 i Tsilou 2006), w którym oceniono częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka wśród chorych z cystynozą nefropatyczną w różnych grupach wiekowych. W badaniu tym część pacjentów stosowała krople do oczu w stężeniu 0,55%, tj. tożsamym do wnioskowanej technologii, od początku terapii cystynozą, co oznacza, że możliwość wystąpienia komplikacji przyjęto na podstawie danych o aktywnym leczeniu cysteaminą jedynie w ramieniu komparatora. W związku z faktem, iż pacjenci w badaniu stosowali aktywne leczenie taką samą dawką cysteaminy jaka jest dostępna w leku Cystadrops uwzględnienie wyników otrzymanych przez pacjentów jako</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca odniósł się do uwag, jednak w wyjaśnieniach podtrzymał swoje stanowisko.</p> <p>1) Zdaniem wnioskodawcy uwaga jest zasadna w zakresie braku możliwości wyznaczenia realnej częstości komplikacji ocznych w przypadku pacjentów niestosujących wykonywanych w szpitalu kropli z cysteaminą, które jego zdaniem mogą występować częściej niż w badaniu. Ponadto wnioskodawca wskazuje, iż leczenie za pomocą</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wyników stosowania BSC nie jest zasadne.</p> <p>2) W badaniu chorzy zdiagnozowani przed 1986 r. nie otrzymywali kropli do oczu z cysteaminą od początku objęcia ich terapią. Należy zauważyć, iż populacja polskich pacjentów, którzy rozpoczną terapię lekiem Cystadrops w przypadku objęcia go refundacją również może rozpocząć ją kilka lat po postawieniu rozpoznania. W związku z powyższym interwencja stosowana w badaniu jest bliższa terapii wnioskowanej niż terapii BSC.</p> <p>3) Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono innych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii lekiem Cystadrops np. pochodzących z badania OCT-1, w którym u 75% pacjentów doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, natomiast u 12,5% rozwinęła się neowaskularyzacja rogówki.</p> <p>4) Należy również zauważyć, iż wyniki zdrowotne pacjentów zależne są od wieku, w którym rozpoczęto terapię. Biorąc pod uwagę, iż populacja polskich pacjentów obejmuje 3 dzieci oraz 9 osób dorosłych, zasadnym wydaje się przeprowadzenie analizy ekonomicznej z uwzględnieniem różnych stanów klinicznych.</p> <p>5) </p>		<p>wykonywanych w warunkach szpitalnych kropli do oczu związane jest ze szczególnymi warunkami przechowywania leku, częstszym dawkowaniem, co może wpływać na niższy <i>compliance</i> i skuteczność leczenia. Wnioskodawca utrzymuje, że uwzględnienie w modelu CUA wyników w zakresie komplikacji ocznych na podstawie badania NIH wydaje się prawidłowe i w pełni uzasadnione.</p> <p>Analitycy Agencji podtrzymują jednak stanowisko, iż przyjęcie ww. działań niepożądanych tylko w jednym ramieniu analizy – BSC jest nieuprawnione.</p> <p>2) Nie odniesiono się do uwagi.</p> <p>3) Zdaniem wnioskodawcy trudno uznać wystąpienie zakażenia i zarażenia pasożytniczego, jako konsekwencji leczenia rogówki, a także prawdopodobne jest, iż do neowaskularyzacji rogówki doszło na skutek nieprawidłowo stosowanego leczenia.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów na potwierdzenie swoich założeń. Należy zauważyć, iż w wymienionej w uwadze publikacji <i>compliance</i> wyniósł 95%.</p> <p>4. Podtrzymano stanowisko i nie wprowadzono zmian w modelu.</p> <p>Tymczasem uwzględnienie w modelu tylko młodszych pacjentów wpływa na wyniki analizy prowadząc do zawyżenia inkrementalnego efektu QALY, który w rzeczywistej praktyce nie zostanie osiągnięty.</p> <p>5. </p>
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:</p> <p>1. nie uwzględniono możliwości mniejszego niż 100% <i>compliance</i> – biorąc pod uwagę konieczność częstego i dożywnotnego stosowania leku Cystadrops</p>	?	<p>1. Odniesiono się do uwagi, lecz nie wprowadzono zmian w modelu.</p> <p>2. W ramach AW uwzględniono wariant, w którym medianę przeżycia</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>pomijanie dawek w praktyce jest wysoce prawdopodobne,</p> <p>2. nie przyjęto krótszej niż 57,5 roku mediany przeżycia pacjentów z cystynozą – z wyjaśnień zamieszczonych w analizie wynika, iż przeżycie pacjentów zależy od wieku, w którym rozpoczęto u nich terapię cysteaminą doustną. Biorąc pod uwagę fakt, iż w Polsce jedynie 3 pacjentów to pacjenci pediatryczni, a ponadto nie jest znany okres rozpoczęcia terapii u poszczególnych pacjentów, należy zauważyć, iż czas ich przeżycia może być krótszy. Jak wskazano w analizie wnioskodawcy w grupie chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później (≥ 5. r.ż.) mediana przeżycia wyniosła około 40 lat, przy czym około 80% pacjentów dożyło wieku 30 lat, co oznaczałoby, iż powyżej 30. r.ż. śmiertelność pacjentów gwałtownie wzrasta,</p> <p>3. nie testowano innych wyników dotyczących skuteczności, w tym: braku różnic w odsetku pacjentów, u których dochodzi od utraty wzroku, zmniejszenia poziomu IVMC – przykładowo w badaniu OCH-1 poziom IVMC ulegał stopniowej redukcji do poziomu 7,94 po 60 miesiącach,</p> <p>4. nie testowano innego niż przyjęty arbitralnie średnioroczny koszt średniej utraty wzroku,</p> <p>5. nie testowano braku konieczności wymiany białej laski dla niewidomych co 6 miesięcy.</p>		<p>przyjęto na poziomie 40 lat.</p> <p>3. Wnioskodawca nie wprowadził zmian w modelu, jednak odnosząc się do uwagi zaznaczył, że w modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji danych wejściowych, w szczególności odsetka chorych, u których może dojść do utraty wzroku.</p> <p>4. i 5. W ramach AW uwzględniono wariant bez kosztów związanych z wymianą laski oraz bez kosztów związanych z utratą wzroku.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)		
<p>5. Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie wskazał informacji ilu pacjentów w Polsce stosuje lek Cystadrops na własny koszt.</p>	TAK	Przedstawiono niezbędne informacje.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>6. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie dostarczył nieopublikowanego raportu z przebiegu próby klinicznej CHOC, OCT-1 oraz ankiet przeprowadzonych zarówno wśród polskich, jak i szwedzkich ekspertów klinicznych.</p>	NIE	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o konflikcie interesów każdego z autorów analiz.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

Analiza kliniczna:

- Nie przedstawiono tabelarycznego zastawiania różnic w zakresie metodyki, populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych w celu uzasadnienia braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
- W dyskusji i wnioskach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono informacji w zakresie korelacji wyników uzyskanych we włączonych badaniach dla surogatowych punktów końcowych z punktami klinicznie istotnymi (np. wynik IVCM z oceną nasilenia fofobii).

Analiza ekonomiczna:

- Identyfikacja danych wejściowych budzi wątpliwości, co do zgodności z zasadami dobrej praktyki. Kluczowe dane użyte w modelu dotyczące występowania ślepoty wpływające na wartość QALY są oparte na opinii ekspertów.
- Nie wszystkie uwzględnione w AE wyniki zdrowotne pochodzą z AKL. Wyniki w zakresie redukcji nasilenia światłowstrętu zaczerpnięto z AKL. Wynik dotyczący redukcji ilości kryształów cystyny w rogówce uwzględniony w AE uzyskany w subpopulacji dzieci nie został przedstawiony w AKL. Również wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania komparatora nie zostały oparte na AKL – publikacje Tsilou 2002 oraz Tsilou 2006 nie spełniały kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy. Ponadto po stronie komparatora [redacted], nie wskazując źródła takiego założenia.
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów, np. nie testowano innej wartości *compliance*, nie testowano parametrów łącznie.
- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Nie oszacowano niepewności wyników.

Analiza wpływu na budżet:

- Zdaniem analityków Agencji wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywistości realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika. Szczegóły dotyczące powyższej opinii przedstawiono w rozdziale 6.3.
- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
OCT-1	Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, et al., A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: The Cystadrops OCT-1 study, <i>Mol. Genet. Metab.</i> (2014)
EPAR. Cystadrops	Badanie opisano na podstawie danych zamieszczonych w źródle: European Medicines Agency. Assessment report. Cystadrops. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003769/WC500222115.pdf
Gahl 2000	Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, et al., Corneal Crystal in Nephropathic Cystinosis: Natural History and Treatment with Cysteamine Eyedrops, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2000, 71, 100–120
CHOC	Liang H, Labbe A, Le MJ, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2017;58:2275-83.
Pinxten 2017	Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levtchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. <i>Ophthalmol Ther.</i> 2017, 6(1):93-104.
Liang 2015	Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin FB, Labbe A Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: An in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science.</i> 2015; 56(5): 3218 – 3225
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
T-CiS 2015	Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. <i>Nefrología.</i> 2015; 35: 304–321.
ERA-EDTA 2014	Emma F, Nesterova G, Langman C et al., Nephropathic cystinosis: an international consensus document, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2014) 29: iv87–iv94
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 18 avril 2018, CYSTADROPS 3,8 mg/ml, collyre en solution
HAS 2017	BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION; December 2017, CYSTADROPS (mercaptopamine [cysteamine] hydrochloride), ophthalmic medicinal product
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Mercaptopamine (Cystadrops®) eye drops Orphan Europe (UK) Ltd May 2017
Zorginstituut Nederland 2017	Aan de minister voor Medische Zorg en Sport Postbus 20350 2500 EJ DEN HAAG, GVS beoordeling cysteamine (Cystadrops®) bij cystinose, 4 januari 2018
Pozostałe publikacje	
Brodin-Sartorius 2012	Brodin-Sartorius A. et al., Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults <i>Kidney International</i> (2012) 81, 179–189;
Brown 2009	Brown M.M et al., Value-Based Medicine, Comparative Effectiveness, and Cost-effectiveness Analysis of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Syndrome. <i>Arch Ophthalmol.</i> 2009;127(2):146-152
ChPL Cystardrop	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cystardrops, styczeń 2017
Cohen 2015	Cohen C. at al., Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients; <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2015) 10:90
Dureau 2003	Dureau PB, M; Dufier, J. Evolution of Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis: A Long-Term Study of a Population Treated With Cysteamine. <i>Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus</i> 2003;40
Gahl 1986	Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R.; Course of nephropathic cystinosis after age 10 years; <i>J Pediatr.</i> 1986 Oct;109(4):605-8.
Hilker 2001	Hilker R, Schischniaschwili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2001;71(2):193-9.

Ozurdex 2016	Analiza ekonomiczna do zlecenia 133/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/AW/133_AW_OT_4351_23_Ozurdex_DME_AE_14.07.2016.pdf
RDTL Cystadrops	Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD10:E72.0), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Nr: OT.422.9.2017, Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.
Tsilou 2002	Tsilou ET. et al., Age-Related Prevalence of Anterior Segment Complications in Patients With Infantile Nephropathic Cystinosis; <i>Cornea</i> 21(2): 173–176, 2002
Tsilou 2003	Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, Thoene J, Monte M, Schneider JA, Granet DB, Kaiser-Kupfer MI. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. <i>The British journal of ophthalmology</i> . 2003; 87: 28 – 31

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, styczeń 2018.
- Zał. 2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, styczeń 2018.
- Zał. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Kraków, grudzień 2018.
- Zał. 4. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, Kraków, grudzień 2018.
- Zał. 5. [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cystadrops stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, Kraków, grudzień 2018.
- Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystadrops w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.AKJ.2.