



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cystagon (cysteamina) w ramach programu
lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci
cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.50.2020

Data ukończenia: 24 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Recordati Rare Diseases SARL).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Recordati Rare Diseases SARL w 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: Recordati Rare Diseases 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
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTNS	Lizosomalne białko transportowe dla cystyny
CYS	Cysteamina
CZN	Cena zbytu netto
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. End Stage Renal Disease)
EPAR	European Public Assessment Report
ft4	Wolna tyroksyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HSS	Parametr wzrostu (ang. Height Standardization Score)
HtSDS	Średnia zmiana odchylenia standardowego (ang. High Standard Deviation Score)
IS	Istotny statystycznie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LYG	(ang. Life Years Gained) – zyskane lata życia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	National Institutes of Health
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans
PKB	Produkt krajowy brutto
POLtube	Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii
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)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
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
USG	Ultrasonografia
UPRL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
WLF	wysokość limitu finansowania
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

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	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
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	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	56
6.3.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	71
14.	Źródła.....	72
15.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.12.2020
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.669.2019.17.PB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej
-

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

- Lek dostępny w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 1150,00 PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
-

Podmiot odpowiedzialny:

Recordati Rare Diseases SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

Wnioskodawca:

Recordati Rare Diseases SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1 grudnia 2020 r., znak PLR.4600.669.2019.17.PB 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17 grudnia 2020 r., znak OT.4331.50.2020.AKJ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29 stycznia 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Cystagon® w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, 2019
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) stosowanego w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej Instytut Arcana, Kraków, marzec 2019
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) stosowanego w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, Instytut Arcana, Kraków, marzec 2019
- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej w postaci wczesnodziecięcej, kwiecień 2019
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.50.2020.AKJ.3, Kraków, styczeń 2021

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. 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	Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	A16AA04 Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm: cysteamina
Substancja czynna	Cysteamina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej
Dawkowanie	<p>Celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka. Z tego względu, w celu odpowiedniego dostosowania dawki konieczne jest kontrolowanie stężenia cystyny w krwinkach białych. Stężenie cystyny w krwinkach białych należy oznaczyć po 5 do 6 godzinach po podaniu dawki i na początku leczenia kontrolować często (np. co miesiąc), a po ustaleniu stałej dawki, co 3-4 miesiące.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U dzieci w wieku do 12 lat</u> dawka preparatu CYSTAGON powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała (g/m²/dobę). Dawka zalecana wynosi 1,30 g/m²/dobę w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. • <u>U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg</u>, zalecana dawka preparatu Cystagon wynosi 2 g/dobę w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. <p>Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerancji na preparat i gdy stężenie cystyny w krwinkach białych utrzymującej się >1 nmol hemicystyny/mg białka. Maksymalna dawka preparatu Cystagon stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 1,95 g/m²/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteamina w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu Cystagon.

Źródło: ChPL Cystagon, data dostępu 18.01.2021 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/039/003* 23 czerwca 1997 r., ostatnia aktualizacja: 18 czerwca 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cystagon jest wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześniej, opóźnia rozwój niewydolności nerek.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Cystagon, data dostępu 18.01.2021 r.

*we wniosku podano nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/97/039/001 dla leku w dawce 50 mg 100 kaps.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cystagon podlegał ocenie Agencji dwukrotnie. W 2014 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej do stosowania w ramach programu lekowego. Rekomendacja Prezesa i Stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne w odniesieniu do objęcia refundacją dwóch prezentacji leku Cystagon w dawkach 50 mg i 150 mg.

Następnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 24 czerwca 2014 r. produkt leczniczy Cystagon (2 prezentacje: 50 mg i 150 mg (kaps. twarde) był refundowany ze środków publicznych od 1 lipca 2014 r. w ramach programu lekowego B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E.72.0)”. 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.

W związku z brakiem możliwości stosowania wnioskowanego produktu w ramach programu lekowego w 2018 r. do Agencji wpłynął wniosek dotyczący zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Opinia Agencji, jak i Rady Przejrzystości były pozytywne. Jako uzasadnienie podano skuteczność merkaptaminy we wnioskowanym wskazaniu oraz niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów. W opinii Agencji wskazano, że: (...) *tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej i należy rozważyć ponowne objęcie finansowaniem merkaptaminy w ramach programu lekowego uwzględniającego populację docelową.*

W tabeli poniżej przedstawiono wcześniejsze oceny Agencji dotyczące stosowania produktu leczniczego Cystagon we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu Cystagon

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Treść rekomendacji Prezesa i stanowiska Rady
<p>Rekomendacja Prezesa nr 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2014, 64/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p>	<p>Cystagon (merkaptamina) 50 mg, 150 mg kapsułki twarde, we wskazaniu leczenia cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą</p>	<p><u>Rekomendacja Prezesa:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg, 100 kapsulek; Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg, 100 kapsulek; w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E.72.0)”, z kategorią odpłatności: bezpłatne, w obrębie grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Lek spowalnia postęp choroby oraz istotnie opóźnia wystąpienie powikłań narządowych, takich jak: uszkodzenie siatkówki, niewydolność trzustki, a przede wszystkim niewydolność nerek. Opinie ekspertów potwierdzają celowość zastosowania cysteaminy w tym wskazaniu i są pozytywne dla finansowania leku ze środków publicznych. Mimo iż technologia należy do leków sierocych, przy zaproponowanych przez wnioskodawcę cenach zbytu netto i aktualnym progu opłacalności jest ona efektywna kosztowo.</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Cystagon we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą w ramach programu lekowego. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Cysteamina jest lekiem stosowanym w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Schorzenie to należy do grupy chorób sierocych charakteryzującym się zaburzeniami transportu cystyny w lizosomach, co z kolei skutkuje jego wewnątrzkomórkowym spichrzaniem. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych umiarkowanej jakości wskazują, iż odpowiednio wcześniej zastosowana cysteamina pozwala spowalniać postęp choroby oraz istotnie opóźnić wystąpienie powikłań narządowych takich jak uszkodzenie siatkówki, niedoczynność tarczycy, niewydolność trzustki a przede wszystkim niewydolności nerek. Opinie ekspertów klinicznych, jak również wytyczne postępowania w cystynozie wskazują na celowość zastosowania cysteaminy w tym wskazaniu.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 47/2018 z dnia 9 listopada 2018 r.</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr</p>	<p>Cystagon (merkaptamina) 50 mg, 150 mg kapsułki twarde, we wskazaniu:</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Treść rekomendacji Prezesa i stanowiska Rady
287/2018 z dnia 5 listopada 2018 r.	cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0)	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0). (...) Produkt leczniczy Cystagon, w 2014 roku, był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu „leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią neropatycznej cystynozą (ICD-10: E72.0)”. Zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości (nr 63/2014 i 64/2014), jak i Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 55/2014) były pozytywne w odniesieniu do objęcia refundacją przedmiotowego produktu leczniczego. (...) Eksperti kliniczni jednocześnie wskazują na konieczność stosowania merkaptaminy w cystynozie nefropatycznej. (...) W związku z brakiem odnalezionych badań, według predefiniowanych kryteriów włączenia, nowszych niż odnaleziona na potrzeby sporządzenia analizy weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dotyczącej „objęcia refundacją leku Cystagon we wskazaniu leczenie cystynozą nefropatyczną u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą”, przedstawiono badania uwzględnione w powyższym opracowaniu. Przedstawiono badania randomizowane (lecz z grupą kontrolną przyjmującą również cysteaminę) oraz badania nierandomizowane. Ze względu na zbieżność wniosków płynących z poniższych badań, z dowodami naukowymi niższej jakości odstępiono od przedstawienia opisów przypadków. Pacjenci w większości badań stosowali chlorowodurek cysteaminy lub fosfocysteaminę, które są uznane za różne formy cysteaminy. (...)</p> <p>Jednocześnie warto wskazać, że tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej i należy rozważyć ponowne objęcie finansowaniem merkaptaminy w ramach programu lekowego uwzględniającego populację docelową.</p> <p><u>Opinia Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystagon (merkaptaminum), kapsułki twarde 150 mg, we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD10: E72.0)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...)Dowody na skuteczność kliniczną merkaptaminy pochodzą z badań niskiej jakości obejmujących: badań nierandomizowanych (...) oraz opisów przypadków (...). Dostępne dane wskazują, że stosowanie merkaptaminy powoduje spowolnienie postępu zmian w nerkach, utrzymywanie klirensu kreatyniny na stałym poziomie a także zmniejszenia poziomu cystyny. Zdaniem ekspertów poproszonych o opinię w przedmiotowej sprawie, merkaptamina charakteryzuje się dobrą skutecznością, zapobiega niewydolności nerek, a stosowana od okresu dziecięcego umożliwia prawidłowy rozwój fizyczny. Rada stoi na stanowisku, że należy rozstrzygnąć powrót do przerwanej programu lekowego.</p>

Należy również nadmienić, iż ocenie Agencji dwukrotnie podlegał produkt leczniczy Cystadrops (merkaptamina) w postaci kropli do oczu, których konieczność stosowania uzasadniona jest faktem, iż rogówka nie jest ukrwiona, zatem stosowana doustnie cysteamina nie jest skuteczna w tym zakresie. W 2017 r. lek był oceniany w ramach RDTL i uzyskał negatywną Opinię Rady Przejrzystości (nr 289/2017) i pozytywną Opinię Agencji (nr 14/2017). W 2019 r. Cystadrops podlegał ocenie Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72)” uzyskując pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 11/2019) i Rekomendację Prezesa (nr 8/2019) pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty terapii.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	1 150,00 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
--	-------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej > 2 nmol/mg białka komórkowego; 2) aktualnie lub w wywiadzie cechy tubulopatii (tj. zespół Fanconi-de Toni-Debre) potwierdzające rozpoznanie cystynozy nefropatycznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia w programie	Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia	1) wystąpienie nadwrażliwości na cysteaminę lub substancje pomocnicze; 2) wystąpienie objawów nietolerancji na cysteaminę, uniemożliwiające dalsze leczenie; 3) znana nadwrażliwość na penicylaminę; 4) karmienie piersią; 5) ciąża; 6) rezygnacja pacjenta lub jego opiekunów prawnych; 7) znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo zastosowanego leczenia.
Dawkowanie cysteaminy w postaci doustnej	Zalecana dawka dobową cysteaminy u dzieci poniżej 12 lat wynosi 1,3 g/m ² powierzchni ciała. U pacjentów powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 50 kg zalecana dawka dobową leku wynosi 2 g. Preparat podaje się doustnie, cztery razy na dobę, w równych dawkach podzielonych co 6h. Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 zalecanej dawki i być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. W przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dopuszcza się zwiększenie w/w dawki leku ale nie przekraczającej 1,95 g/m ² powierzchni ciała/dobę.
Badania przy kwalifikacji	1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej; 2) morfologia krwi; 3) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumin, transaminaz (ASPART, ALAT) w surowicy krwi na czczo; 4) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR<60 ml/min/1,73 m ² powierzchni ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerki); 5) gazometria krwi żyłnej; 6) analiza moczu; 7) stężenie hormonów TSH, fT4; 8) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała; 9) USG jamy brzusznej; 10) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR; 11) konsultacja neurologiczna; 12) konsultacja endokrynologiczna; 13) konsultacja psychologiczna, u starszych dzieci z oceną ilorazu inteligencji; 14) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż.; 15) konsultacja dermatologiczna; 16) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym).
Monitorowanie leczenia	1. Raz na 90 dni: 1) morfologia krwi; 2) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu w surowicy krwi na czczo; 3) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR<60 ml/min/1,73 m ² powierzchni ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerki);

	<p>4) gazometria krwi żyłnej; 5) analiza moczu; 6) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała; 7) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej; 8) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR;</p> <p>2. Raz na 180 dni:</p> <p>1) stężenie hormonów TSH, fT4; 2) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym) – dotyczy pacjentów leczonych cysteaminą jedynie w postaci doustnej</p> <p>3. Raz na 365 dni:</p> <p>1) USG jamy brzusznej; 2) konsultacja neurologiczna; 3) konsultacja endokrynologiczna; 4) konsultacja psychologiczna; 5) konsultacja gastrologiczna; 6) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na Żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Skróty: eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez nazwę programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego, które obejmuje leczenie pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Należy zauważyć, iż kryteria kwalifikacji do programu nie zawężają populacji do chorych z postacią wczesnodziecięcą choroby, a jedynie w nazwie programu znajduje się informacja o typie wczesnodziecięcym, natomiast wymieniony w kryteriach włączenia do programu zespół Fanconiego może występować również w populacji pacjentów z młodzieńczą postacią cystynozy nefropatycznej. Niemniej program lekowy o tej samej nazwie i takich samych kryteriach włączenia obowiązywał do 2018 r.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją lek Cystagon 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.

Należy zauważyć, iż w latach 2014-2018 refundacji podlegała również prezentacja leku o mocy 50 mg, natomiast w ramach obecnego zlecenia zawnioskowano jedynie o refundację prezentacji o mocy 150 mg.

Profesor Danuta Zwolińska – Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej wyraziła pogląd, iż dostępność obu prezentacji ułatwiłaby dawkowanie, zwłaszcza u małych dzieci. Prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska – specjalista nefrologii dziecięcej i nefrologii wskazała, iż *dla optymalizacji leczenia wskazane byłoby finansowanie obydwu prezentacji leku. Lek powinien być zastosowany natychmiast po rozpoznaniu schorzenia, zatem u małych dzieci, u których dawkowanie zależy od powierzchni ciała, dawka powinna być precyzyjnie dobrana. Poza tym lek podaje się cztery razy na dobę w równych dawkach, nadto zaczyna się leczenie od małych dawek, stopniowo zwiększanych do dawki zalecanej. Okoliczności powyższe uzasadniają finansowanie także kapsułek o mniejszej zawartości leku, co umożliwi prawidłowe dawkowanie.*

Natomiast Profesor Maria Małgorzata Zajączkowska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej wskazała, iż prezentacja o mocy 150 mg jest wystarczająca do zapewnienia prawidłowego przebiegu leczenia.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Cystagon odrębnej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie na liście leków refundowanych nie widnieje żaden lek stosowany we wskazaniu cystynozą

nefropatyczna, pomimo iż w 2018 r. ocenie Agencji podlegał lek Cystadrops (merkaptamina) w postaci chlorowodoru w postaci kropli do oczu, analitycy Agencji potwierdzają, iż wnioskowana technologia spełnia kryteria kwalifikacji do nowej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Cena zbytu netto leku (1 150,00 PLN) jest

a także ceną obowiązującą wg Obwieszczeń MZ w latach 2014 – 2018.

Wnioskodawca, nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

E72 Inne zaburzenia aminokwasów:

E72.0 Zaburzenia transportu aminokwasów:

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

Cystynoza (*ang. cystinosis*) to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się kilka odmian choroby:

- niemowlęcą (*early onset*), o ciężkim przebiegu i najwyższym stężeniu cystyny w leukocytach lub hodowli fibroblastów (5-10 nmol/mg białka);
- młodzieńczą (*late-onset*) o łagodniejszym przebiegu;
- łagodną (typu dorosłych), cystynoza oczna, niefropatyczna, 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 prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej „udokumentowano aktualnie 13 pacjentów w Polsce, ale wydaje się, że liczba jest większa jeśli weźmie się pod uwagę pacjentów dorosłych po przeszczepie nerek.”

Etiologia i patogeneza

Cystynoza jest wynikiem mutacji genu CTNS, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystyny 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, chociaż choroba występuje również u osób ciemnowłosych o brązowych oczach. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną (skutek proksymalnej utraty wodorowęglanów), hiponatremię

i hipokaliemię, zespół Fanconiego¹ (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, atrofię cewek i śródmiażdżowe włóknienie.

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.

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

W postaci późnej (młodzieńczej) objawy są widoczne w wieku od 8 do 12 lat, a progresja jest wolniejsza. Objawy zwykle ograniczają się do nerek i oczu, często nie rozwija się zespół Fanconiego, ale funkcja nerek ulega pogorszeniu.

Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie pacjentów uległo poprawie dzięki wprowadzeniu terapii farmakologicznej. 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, kardiomiopatii, które pogarszają rokowanie.

Leczenie

Leczenie zachowawcze cystynozy ma charakter przyczynowy i objawowy.

- Leczenie przyczynowe polega na obniżaniu zawartości cystyny w komórkach poprzez podawanie cysteaminy (dawki od 10 do docelowo 50 mg/kg/dobę lub 1,3 g/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). W 1994 r. FDA, a w 1997 r. EMA wydały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dwuwinienu merkaptaminy (produkt leczniczy Cystagon) do leczenia osób z cystynozą. W 2013 roku FDA i EMA wydały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Procysbi, który zawiera formę cysteaminy o przedłużonym uwalnianiu. Terapia cysteaminą spowalnia rozwój i progresję uszkodzenia nerek oraz wspomaga wzrost u dzieci. Cysteamina może znacznie opóźnić potrzebę przeszczepu nerki.
- 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.

Źródło: Elenberg 2020, opracowanie AOTMiT OT.422.43.2018, NORD 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja wykorzystała dane NFZ pozyskane w ramach prac nad opracowaniem AWA OT.4331.41.2018 Cystadrops. 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 r. do programu włączono 1 nowego pacjenta). Zgodnie z informacją uzyskaną w 2018 r. po zakończeniu finansowania leku w ramach programu lekowego, wszyscy pacjenci rozpoczęli stosowanie leku w ramach RDTL (leki podawane były pacjentom w szpitalach w Lublinie i Krakowie).

¹ 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. Hipofosfatemia 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.

Tabela 6 Liczebność populacji wg danych NFZ (źródło: AWA OT.4331.41.2018 Cystadrops)

Liczba pacjentów:	Wiek	2015	2016	2017	2018* [^]
Leczonych lekiem Cystagon w ramach Programu Lekowego	Dorośli	1	2	4	3
	Dzieci	2	2	2	3
Leczonych lekiem Cystagon w ramach RDTL	Bd	-	-	-	6

* dane obejmujące miesiące styczeń-październik

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

Bd – brak danych

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. 11-13 pacjentów (wszyscy eksperci oparli oszacowania na danych z rejestru POLtube). Prof. Maria Zajączkowska wskazała, iż obecnie w Polsce żyje 11 pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby i 2 z postacią młodzieńczą.

Dodatkowo Prof. Kiliś-Pstrusińska dokonała oszacowań na podstawie europejskich danych epidemiologicznych. Na podstawie powyższych obliczeń populacja pacjentów z cystynozą nefropatyczną mogłaby wynosić 30 osób. Również Prof. dr hab. Danuta Zwolińska wskazała, iż liczba udokumentowanych pacjentów wynosi 13, ale biorąc pod uwagę pacjentów dorosłych po przeszczepie nerek liczba ta może być wyższa.

W ramach prac nad AWA Cystadrops w 2018 r. uzyskano również opinię Prof. nadzw. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Wg ekspert liczbę chorych w Polsce wynosiła 12 osób, a liczba nowych zachorowań rocznie wahała się od 2 do 4. Opinia ta jest spójna z opiniami pozyskanymi w ramach niniejszej analizy.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Imię i nazwisko eksperta, stanowisko	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. dr hab. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	<i>Udokumentowanych 13, ale wydaje się, że liczba jest większa jeśli weźmie się pod uwagę pacjentów dorosłych po przeszczepie nerek</i>	<i>Trudna do oszacowania. Wg. danych literaturowych częstość występowania to 1:100-200 tysięcy urodzeń, co oznacza, że rocznie może być od 1-2 przypadków.</i>	<i>U wszystkich</i>	<i>Dane własne oraz rejestr POLTUBE</i>
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	<i>Obecnie w Polsce znanych jest 13 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, w tym 11 z postacią wczesnodziecięcą (3 dzieci w wieku 10, 13, i 14 lat (...) oraz 8 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki) oraz 2 z postacią młodzieńczą (1 dziecko i 1 dorosły)</i>	<i>Choroba ultraradka, incydentalne zachorowania są ujawniane co kilka lat</i>	<i>100%</i>	<i>Dane POLTUBE</i>
Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska specjalista nefrologii dziecięcej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu	<i>1. Ok. 12 (POLtube) 2. Ok. 30</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Wszyscy chorzy według wskazań</i>	<i>1. POLtube 2. Oszacowanie na podst. Europejskich danych epidemiologicznych</i>

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 10 pacjentów rocznie wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym. Niemniej należy zwrócić uwagę, iż eksperci wskazali, iż wszyscy chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej będą leczeni produktem Cystagon po objęciu go refundacją w ramach programu lekowego. Uwzględniając najnowsze dane przedstawione przez ekspertów mogłoby to być 11 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network – <http://www.sign.ac.uk/>;
- Guidelines International Network – <http://www.g-i-n.net/>;
- The portal for rare diseases and orphan drugs – <https://www.orpha.net/>;
- National Health and Medical Research Council – <https://nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre – <https://kce.fgov.be/>;
- Agency for Health Research and Quality – <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>;
- New Zealand Guidelines Group – <https://www.health.govt.nz/>;
- Registered Nurses' Association of Ontario – <https://rnao.ca/bpg/guidelines>;
- Cystinosis Research Network – <https://cystinosis.org/>;
- wyszukiwarka internetowa Google – www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 stycznia 2021 r.

Odnaleziono 2 rekomendacje (hiszpańskie z 2015 roku, europejskie z 2014 roku) dotyczące leczenia pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Odnalezione wytyczne wymieniają cysteaminę jako podstawę terapii w leczeniu analizowanego schorzenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg 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 Wytyczne zalecają stosowanie cysteaminy w leczeniu wszystkich postaci cystynozy nefropatycznej.</p> <p><u>Dawkowanie cysteaminy (Cystagon):</u> Dzieci ≤ 12 lat: zalecane dawkowanie według powierzchni ciała (g/m²/dzień) – 1,30 g/m²/dzień Pacjenci > 12 lat, jeżeli waga przekracza 50 kg – 2 g/dzień</p> <p>Dawka początkowa: Od 1/4 do 1/6 zalecanej dawki dobowej; dawki cysteaminy zwiększać stopniowo przez 4–6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji. 4 dawki cysteaminy dziennie, podawane co 6 godzin, łącznie z dawką nocną.</p> <p><u>Modyfikacja dawki:</u> – Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu cystynozy. – Dawka cysteaminy powinna być dostosowana do poziomu cystyny w WBC. – Kapsułek twardych nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat ze względu na ryzyko zachłyśnięcia. W razie potrzeby zawartość kapsułki podać razem z posiłkiem. – Proszek cysteaminy można mieszać z mlekiem, ziemniakami i innymi produktami na bazie skrobi. – Zaleca się unikać napojów kwaśnych. – Zaleca się wznowienie przyjmowania Cystagonu po przeszczepieniu nerki, aby zapobiec powikłaniom pozanerkowym.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: autorzy nie zadeklarowali istnienia konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ERA-EDTA 2014 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczą opieki nad pacjentami dorosłymi i młodzieżą z cystynozą</p> <p>Wytyczne wskazują, że cysteamina stanowi podstawę terapii, umożliwiając zmniejszenie liczby cystein lizosomalnych w większości tkanek. Ponadto, należy ją stosować u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku i statusu przeszczepu nerki.</p> <p>Najczęściej stosowanym preparatem cysteaminy jest dwuwianian cysteaminy (Cystagon), który należy podawać pacjentom co 6 godzin. Przyjmowanie cysteaminy należy rozpocząć od małej dawki (ze względu na możliwą słabą tolerancję ze strony przewodu pokarmowego) i stopniowo zwiększać, przez 4-6 tygodni, aż do osiągnięcia docelowej dawki 1,30 g/m²/dzień (dla pacjentów do 12 lat) i 2 g/dobę dla pacjentów w wieku powyżej 12 lat lub o masie ciała > 50 kg.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali istnienie konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: E.L. – Scientific Research, Flanders, grant 1801110N; Intramural Research Program of the National Human Genome Research Institute; Cystinosis Research Foundation</i></p>

Skróty: WBC – (ang. white blood cells) całkowita liczba białych krwinek

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Cystagon w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska specjalista nefrologii dziecięcej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Terapia cysteamina jest jedyną dostępną obecnie terapią przyczynową. Obecnie, w Polsce część pacjentów leczona jest w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, a część pacjentów pokrywa leczenie z własnych środków (niektórzy dorośli). Pacjenci, którzy nie są leczeni cysteaminą są leczeni wyłącznie objawowo.	Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce i rekomendowaną przez międzynarodowe grupy eksperckie. (...) Po niespodziewanym usunięciu leku Cystagon w czerwcu 2018 r. z listy leków refundowanych część pacjentów z cystynozą nefropatyczną otrzymuje lek w ramach RDTL. Ekspert wskazała, iż obecnie Cystagon stosowany jest przez 60% pacjentów. Leczenie cysteaminą jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej.	Leczenie objawowe, nie przyczynowe
Istotne kliniczne punkty końcowe	Tubulopatia pod postacią zespołu Fanconiego Przewlekła choroba nerek i schyłkowa niewydolność nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego Uszkodzenia narządu wzroku Niedoczynność tarczycy Niedobór wzrostu Zaburzenia zewnątrzwydzielnicze trzustki Niepłodność u mężczyzn Miopatia Łagodna cukrzyca Zaburzenia OUN	Nieleczona wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej (95% przypadków cystytozy) prowadzi min. do zaburzeń elektrolitowych, kwasowo-zasadowych, krzywicy, niskorosłości i schyłkowej niewydolności nerek u wszystkich pacjentów pomiędzy 6. a 14.r.ż. (mediana ok. 9 r.ż.) i z koniecznością dializoterapii i przeszczepienia nerki. Choroba skutkuje także miopatią (m.in. poważne zaburzenia polykania), dysfunkcjami nerwowo-mięśniowymi (m. in. szponiaste palce), zaburzeniami endokrynologicznymi (niedoczynność tarczycy, cukrzyca), zaburzeniami oddechowymi, niepłodnością męską oraz skróceniem długości życia.	Wielonarządowe zaburzenia, w tym schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia i przeszczep nerki), zmiany w narządzie wzroku, mogące prowadzić do ślepoty; upośledzenie rozwoju fizycznego, dysfunkcje nerwowo-mięśniowe, zaburzenia endokrynne, oddechowe, ze strony układu pokarmowego. Skrócenie czasu przeżycia
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Zaburzenia wodno-elektrolitowe, odwodnienie, zaburzenia kostne (krzywica) Objawy wielonarządowe zależne od stopnia przewlekłej choroby nerek Przewlekły stan zapalny spojówek, światłowstręt, obniżenie ostrości widzenia Osłabienie, nietolerancja zimna, ospałość Problemy psychospołeczne, szczególnie ważne u młodzieży (poczucie niższej wartości, wyśmiewanie przez kolegów) Biegunka, bóle brzucha, nudności	Systemowe, zgodne z zaleceniami leczenie Cystagonem pozwala na istotne opóźnienie wystąpienia tych powikłań, poprawę jakości życia i rokowania. Największa skuteczność dotyczy osób leczonych od wczesnego dzieciństwa, jednak rekomendowane jest leczenie wszystkich pacjentów, również dializowanych dzieci i dorosłych, jak również pacjentów po przeszczepie nerki, dla zapobiegania późnym powikłaniom narządowym. (...)	Wydłużenie czasu przeżycia, wydłużenie czasu do leczenia nerkozastępczego, zmniejszenie/ustąpienie objawów ocznych, poprawa jakości życia, zmniejszenie stopnia uzależnienia funkcjonowania od drugiej osoby.

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska specjalista nefrologii dziecięcej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu
	<i>Zaburzenia polykania, zaburzenia oddechowe Polidypsja z poliurią Objawy mózdkowe, objawy pozapiramidowe</i>		
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak możliwości leczenia w ramach programu lekowego stwarza konieczność ciągłego (co 3 miesiące) wnioskowania o refundację. Lek powinien być stosowany przez całe życie, co oznacza bardzo dużą biurokratyczną uciążliwość.</i>	<i>Od 2014 r. w naszym kraju funkcjonował program lekowy „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD 10-E72.0) (...) z przyczyn administracyjnych program ten został nagle przerwany wskutek usunięcia leku Cystagon z obwieszczenia refundacyjnego (...). Od tego czasu część pacjentów kontynuuje leczenie Cystagonem w ramach RDTL.</i>	<i>Aktualne dostępne opcje leczenia nie są leczeniem przyczynowym.</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Pełna refundacja leku w programie lekowym z kwalifikacją i okresowym monitorowaniem pacjentów przez zespół ekspertów - złożony przez właściwych specjalistów (oddzielnych dla dzieci i dorosłych).</i>	<i>Powrót do programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD 10-E72.0)</i>	<i>Pacjenci chorzy na cystynozę nefropatyczną powinni być leczeni zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną i rekomendacjami międzynarodowych zespołów eksperckich. Leczenie winno być finansowane ze środków publicznych i odbywać się w ramach programu lekowego, co zapewnia ciągłość i właściwe jej monitorowanie.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Możliwość wystąpienia działań ubocznych leku opisywanych w ChPL</i>	<i>Leczenie pacjentów w ramach RDTL wymaga co 3-miesięcznego wnioskowania, co wiąże się z obciążeniem administracyjnym. Koszty leczenia preparatem Cystagon uniemożliwiają ich pokrywanie przez samych pacjentów lub przez placówki sprawujące nad nimi opiekę.</i>	<i>Zastosowanie ocenianej technologii w ramach programu lekowego jest ściśle określone i dokładnie monitorowane. Nie powinno stwarzać problemów (...).</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę takiego zagrożenia</i>	<i>Brak</i>	<i>Zastosowanie ocenianej technologii w ramach programu lekowego skutkuje systematycznym i wnikliwym monitorowaniem leczenia oraz całego programu. Nie stwarza niebezpieczeństwa nadużyć lub niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej</u> skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną powinni mieć równy dostęp do leku. Nie mniej jednak największe korzyści odnoszą chorzy, u których choroba jest rozpoznana we wczesnym dzieciństwie i wcześniej jest wdrożone leczenie. Wczesne wprowadzenie terapii spowalnia postęp przewlekłej choroby nerek, znacząco zapobiega wczesnemu rozwojowi schyłkowej niewydolności nerek, poprawia wzrost, opóźnia znacząco rozwój niedoczynności tarczycy, zapobiega ślepotcie, poprawia jakość życia oraz wydłuża czas przeżycia chorych.</i>	<i>Według mojej wiedzy nie.</i>	<i>Największa skuteczność ocenianej technologii dotyczy osób, u których jest ona stosowana od wczesnego dzieciństwa.</i>

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska specjalista nefrologii dziecięcej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta ze stosowania</u> ocenianej technologii	-	Według mojej wiedzy nie.	Wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną, u których nie występują przeciwwskazania (...), skorzystają z ocenianej technologii. Leczenie powinno być zastosowane zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, niezależnie od stopnia wydolności nerek, tzn. także u pacjentów leczonych nerkozastępczo.

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Ponadto Profesor Maria Zajączkowska zaznaczyła, iż *Polskie doświadczenia potwierdzają bardzo dobrą skuteczność Cystagonu u pacjentów pediatrycznych, przede wszystkim w zapobieganiu/ opóźnianiu rozwoju niewydolności nerek oraz umożliwianiu prawidłowego rozwoju fizycznego (obecnie w Polsce są 3 pacjentki pozostające pod opieką ośrodka lubelskiego, otrzymujące Cystagon od okresu wczesnego dzieciństwa, obecnie w wieku 10, 13 i 14 lat z czego 2 mają prawidłową funkcję nerek i prawidłowe parametry rozwoju fizycznego zaś trzecia, która rozpoczęła leczenie późno jest w III stadium niewydolności nerek).*

Prof. Maria Zajączkowska i Prof. Danuta Zwolińska przedstawiły również wnioski o włączenie do programu lekowego kropli do oczu zawierających cysteaminę. Jednocześnie Profesor Zwolińska wskazała, iż *Cystagon jest lekiem zarejestrowanym do leczenia potwierdzonej cystynozy nefropatycznej, co oznacza, że i inne jej formy powinny mieć możliwość terapii w ramach programu lekowego.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2020 r., poz. 116), na dzień 1 stycznia 2021 r. w analizowanym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca, podobnie jak w analizie z 2014 r., nie przyjął komparatora w analizie klinicznej. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 3.4 APD wnioskodawcy) i analizie klinicznej (rozdział 7.2 AKL wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając decyzję oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak	<p><i>W oparciu o przeanalizowane informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia cystynozy, jak również opinię eksperta, istniejąca praktyka w leczeniu cystynozy nefropatycznej opiera się na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym.</i></p> <p><i>Dla cysteaminy, jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania i pozwoliłaby na porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo, powołując się na doniesienia naukowe, w chwili obecnej leczenie cysteaminą pozostaje jedyną dostępną opcją terapii. (...)</i></p> <p><i>Należy zwrócić uwagę na fakt, że analizowana jednostka chorobowa występuje niezwykle rzadko, przez co liczba pacjentów biorących udział w eksperymentach klinicznych jest ograniczona, a w związku z charakterem schorzenia nie prowadzi się badań z grupą kontrolną. Mając to na uwadze autorzy niniejszego raportu włączyli do niniejszego przeglądu badania bez grupy kontrolnej.</i></p>	<p>Zdaniem analityków Agencji przyjęcie przez wnioskodawcę braku komparatora dla wnioskowanej terapii należy uznać za błędne.</p> <p>Zgodnie z Wytocznymi HTA z 2016 r. technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym naturalny przebieg choroby rozumiany jako brak aktywnego leczenia. Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.</p> <p>Analitycy Agencji przyjmują wyjaśnienia wnioskodawcy, wskazujące, iż cysteamina jest jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego pacjentów i większość pacjentów (10/11) w Polsce obecnie otrzymuje terapię produktem Cystagon w ramach RDTL. Niemniej podkreślić należy, iż zgodnie z Wytocznymi HTA podejściem właściwym w przypadku oceny pierwszej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności jest przyjęcie jako alternatywy terapii BSC.</p>

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji uznali brak komparatora dla produktu leczniczego Cystagon w analizie klinicznej za nieuzasadniony.

Jednocześnie należy zauważyć brak spójności analiz pod względem wyboru komparatora. W analizie klinicznej (AKL) przyjęto brak komparatora. Natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy

jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Cystagon stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z art. 47f ust. 3 w przypadku gdy została wydana rekomendacja o braku zasadności objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego lub została wydana decyzja MZ o odmowie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, w odniesieniu do danej substancji czynnej w danym wskazaniu lek nie jest finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie uzyskanie pozytywnej decyzji administracyjnej MZ w zakresie objęcia refundacją leku również niweluje możliwość dalszego finansowania danej technologii w ramach RDTL, gdyż wiązałoby się to z ryzykiem podwójnego finansowania. W związku z powyższym złożenie wniosku refundacyjnego, bez względu na ostateczną decyzję MZ, skutkuje brakiem finansowania produktu Cystagon w ramach RDTL. Tym samym przyjęcie produktu Cystagon stosowanego w ramach RDTL, pomimo iż w praktyce w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji administracyjnej MZ będzie on zastąpiony przez lek stosowany w programie, jako komparatora dla produktu Cystagon w AE i AWB jest nieuzasadnione.

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 było przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z postacią wczesnodziecięcą cystynozy nefropatycznej	Populacja niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego np. pacjenci z cystynozą późną (pozanerkową)	-
Interwencja	Cysteamina (postaci chemiczne: dwuwinian merkaptaminy, chlorowoderek cysteaminy, fosfocysteamina) podawana doustnie w czterech dobowych dawkach	Dawka lub sposób podawania leku (cysteamina) niezgodna ze wskazaniem, cysteamina podawana w postaci czystej	Wnioskodawca zaprezentował dowody naukowe potwierdzające biorównoważność trzech postaci cysteaminy. Szczegóły przedstawiono pod tabelą.
Komparator	Brak ograniczeń	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie cystyny w leukocytach • klirens kreatyniny • stężenie kreatyniny w surowicy krwi • wzrost • profil bezpieczeństwa 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (nieadekwatny sposób przedstawienia danych lub nieadekwatne punkty końcowe: farmakodynamiczne, farmakokinetyczne, wyniki testów genetycznych, parametry biochemiczne)	Wnioskodawca nie uwzględnił w kryteriach włączenia punktów końcowych dot. jakości życia, rozwoju przewlekłej niewydolności nerek, zaburzeń endokrynologicznych pod postacią niedoczynności tarczycy i cukrzycy oraz przeżycia całkowitego.
Typ badań	Badania head-to-head z grupami równoległymi. W przypadku braku badań typu head-to-head wnioskodawca zdecydował o włączeniu do przeglądu badań bez grupy kontrolnej, opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków, w których zastosowano ocenianą interwencję (cysteamina)*.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Inne	Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim.	-	-

*Warunkiem włączenia badań o niższym poziomie wiarygodności była ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej, dopuszczono możliwość uwzględnienia abstraktów w przypadku badań randomizowanych

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy w zakresie interwencji uwzględniono trzy postaci chemiczne cysteaminy: dwuwinian merkaptaminy, chlorowoderek cysteaminy oraz fosfocysteaminę. Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowaną postacią cysteaminy do stosowania u pacjentów z cystynozą nefropatyczną jest dwuwinian merkaptaminy. Wnioskodawca na potrzeby wykazania biorównoważności trzech wymienionych postaci

cysteaminy przedstawił wnioski płynące z badania Tenneze 1999. W badaniu 18 zdrowym mężczyznom podawano trzy postaci chemiczne cysteaminy w pojedynczej dawce. Wyniki analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w biodostępności analizowanych substancji chemicznych. Na tej podstawie stwierdzono, iż można wnioskować o biorównoważności dwuwiniianu cysteaminy w stosunku do chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Produkt leczniczy Cystagon podlegał ocenie Agencji w 2014 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej do stosowania w ramach programu lekowego. Na potrzeby ówczesnych analiz wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań w bazach medycznych pomiędzy 23.02.2010 a 01.03.2010 r., a następnie przeprowadził aktualizację wyszukiwania opracowań pierwotnych dn. 04.07.2012 r. (AOTM-DS-4351-10/2013).

W ramach obecnie ocenianej analizy klinicznej wnioskodawca w dniu 19.03.2019 r. przeprowadził aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych i pierwotnych w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library (zastosowano zawężenie wyszukiwania dot. daty tj.: od roku 2012 do dnia wyszukiwania („present”). Wyszukiwanie opracowań wtórnych w bazie Cochrane wnioskodawca zawęził do następujących rodzajów doniesień: przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews), inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews), NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence).

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence); SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering); NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment); CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health); INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), a także dokonał sprawdzenia doniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 26.01.2021 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w zakresie ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukanie baz informacji medycznej zostało przeprowadzone przez dwóch analityków, gdzie stopień zgodności między nimi na każdym etapie wyszukiwania wyniósł 100%).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono pełnotekstowych badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych doniesień naukowych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym w AKL wnioskodawcy i niniejszym opracowaniu przedstawiono badania ujęte w analizach wnioskodawcy z 2013 r. i analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dot. objęcia refundacją leku Cystagon, a także raporcie Agencji nr OT.422.43.2018 dot. finansowania produktu leczniczego Cystagon w ramach RDTL.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono abstrakt Clark 1992 opisujący wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego analizującego wpływ dwóch dawek (1,30 g/m²/dobę i 1,95 g/m²/dobę) chlorowodorku cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną.

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono 9 nierandomizowanych badań klinicznych:

- Gahl 1987 – badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną dotyczące populacji pediatrycznej, w którym grupa badana otrzymywała chlorowodorek cysteaminy, a pacjenci w grupie kontrolnej kwas askorbinowy lub placebo.
- Markello 1993 – badanie prospektywne, w którym oceniano poziom kreatyniny u pacjentów nieleczonych cysteaminą, rozpoczynających leczenie cysteaminą po 2. r.ż. lub z niewystarczającym *compliance* oraz u pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed 2. r.ż. lub z wysokim *compliance*;

- Theodoropoulos 1993 – seria przypadków, w której oceniano skuteczność dwóch postaci cysteaminy (chlorowodorku cysteaminy i fosfocysteaminy) u dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną po transplantacji nerki;
- Kimonis 1995 – badanie retrospektywne oceniające wpływ terapii preparatami cysteaminy na wzrost pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed 2. r.ż., rozpoczynających leczenie pomiędzy 2. a 5. r.ż. lub zaczynających terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym *compliance* oraz pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po 5. r.ż.;
- Van't Hoff 1995 – badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dwóch postaci cysteaminy (chlorowodorku cysteaminy i fosfocysteaminy) u pacjentów bez przeszczepu nerki, oraz po przebytych przeszczepie. W analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w populacji, w której nie przeprowadzono przeszczepienia;
- Gahl 2007 – seria przypadków dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną, leczonych cysteaminą (brak określenia rodzaju substancji oraz dawki);
- Vaisbich 2010 – wielośrodkowe badanie kliniczne dot. skuteczności cysteaminy (brak określenia rodzaju substancji) w porównaniu z brakiem leczenia (historyczna grupa kontrolna);
- Greco 2010 – badanie obserwacyjne prospektywne dotyczące dzieci i dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą (brak określenia rodzaju substancji);
- Brodin-Sartorius 2011 – badanie obserwacyjne prowadzone w latach 1961-1995 dotyczące pacjentów ≥ 15 r.ż. z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą (brak określenia rodzaju substancji oraz dawki).

Ponadto do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 5 opisów przypadków: Proesmans 1987 (3 pacjentów), Reznik 1991 (3 pacjentów), Kleta 2004 (2 pacjentów) oraz DaSilva 1985 (2 pacjentów), Midgley 2011 (jeden pacjent) opisujących skuteczność cysteaminy u pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

Do analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył dodatkowo publikację Besouw 2011 – raport dotyczący bezpieczeństwa zastosowania cysteaminy u pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania wnioskodawca odnalazł również 4 opisy przypadków: Sadek 2013, Sfaihi 2013, Klusmann 2013 oraz Eroglu 2015. Wnioskodawca zdecydował o niewłączeniu powyższych publikacji do analizy zaznaczając, iż wnioski z powyższych badań są zbieżne z wnioskami płynącymi z analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej w 2012 roku i nie stanowią źródła informacji o skuteczności praktycznej cysteaminy.

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań nieopublikowanych, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy, których wyniki przedstawiono w niniejszej AWA. Szczegółowy opis badań oraz charakterystyki pacjentów zaprezentowano w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Badania randomizowane			
<p>Clark 1992 (abstrakt)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne</p> <p><u>Randomizacja:</u> bd</p> <p><u>Zaślepienie:</u> bd</p> <p><u>Cel badania:</u> wykazanie biorównoważności dwóch dawek</p> <p><u>Interwencje:</u> chlorowoderek cysteaminy lub fosfocysteamina w dwóch dawkach: 1,30 g/m²/dobę i 1,95 g/m²/dobę</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> – dzieci z cystynozą nefropatyczną</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> – bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 95</p> <p><u>Wiek (średnia):</u> 28,1 mies. (SD = 2,1)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> bd</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> – bd</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> – klirens kreatyniny (wyrażony jako: wzrost [cm] x 0,55 / stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]) – parametr wzrostu HSS (ang. Height Standardization Score)</p>
Badania nierandomizowane			
<p>Markello 1993</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie prospektywne obejmujące pacjentów National Institute of Health</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina</p> <ul style="list-style-type: none"> – w postaci chlorowodoru cysteaminy: 50 mg czystej cysteaminy/ml (od 1978) – w postaci chlorowodoru cysteaminy: 50 – 60 mg czystej cysteaminy/kg/dobę (do 1987) – w 2 postaciach do wyboru: chlorowoderek cysteaminy lub fosfocysteamina 1,3 lub 1,95 g/m²/dobę (od 1987) <p><u>Czas trwania leczenia (w latach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – grupa B: 4,5 – grupa C: 7,1 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z cystynozą nefropatyczną (diagnoza na podstawie: poziomu cystyny w komórkach pobranych metodą biopsji tkanek, występowania kryształków cystyny w rogówce oka (przy użyciu lampy szczelinowej) lub poziomu cystyny w leukocytach), u których oceniono 24-godzinny klirens kreatyniny co najmniej dwukrotnie w latach od 1960 do 1992 – pisemna zgoda rodziców na udział w badaniu osób nieletnich <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dzieci, u których pomiaru stężenia kreatyniny nie wykonano przynajmniej dwa razy <p><u>Liczba pacjentów:</u> 76</p> <p>Włączonych do badania pacjentów przydzielono do trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> – grupa A – pacjenci nieleczeni CYS (N=27) – grupa B – pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r.ż. lub przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń (brak <i>compliance</i>) (n=32) – grupa C – pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2 r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> bd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – klirens kreatyniny – średnie stężenie cystyny w leukocytach – średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny – przewidywany wiek pacjentów, w którym dojdzie do niewydolności nerek
<p>Gahl 1987</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> March of Dimes-Birth Defects Foundation, National Institute for Orphan</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dzieci z wcześniej lub nowozdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną leczone w trzech ośrodkach koordynujących, gdzie mierzono cystynę w leukocytach <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – klirens kreatyniny – poziom cystyny w leukocytach – parametr wzrostu – zgony – wycofanie z leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<p>Drugs, General Clinical Research Centre Grants</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - chlorowodorek cysteaminy podawany co 6 h w początkowej dawce dobowej równej 10 mg/kg masy ciała. Średnia dawka: 51,3 (SD = 7,2) mg/kg/dzień (zakres: 33,5 – 66,4). - najwyższa dawka: 85,5 mg/kg/ na dobę (1 pacjent) <p><u>Komparator:</u> placebo lub kwas askorbinowy</p> <p><u>Czas trwania badania (w latach) (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: 2,84 (0,17) - grupa kontrolna: 1,34 (0,08) 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których poziom kreatyniny w surowicy w chwili kwalifikacji do badania był wyższy niż 4 mg/dl - pacjenci poddani tylko jednemu badaniu kontrolnemu podczas trwania badania - pacjenci wymagający hemodializy lub transplantacji - brak tolerancji cysteaminy - naruszenie protokołu badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> 148</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: 93 - grupa kontrolna: 55 (placebo: 28; kwas askorbinowy: 27) <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia badania, zakres w latach (średnia ± SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: 3,89 (0,25) - grupa kontrolna: 4,05 (0,26) <p><u>Wiek w momencie zakończenia badania, zakres w latach (średnia ± SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: 6,79 (0,27) - grupa kontrolna: 5,40 (0,28) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>grupa badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=13 (14%) po 19 mies. terapii – brak compliance - n=11 (12%) po 22 mies. – niewydolność nerek <p>grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=2 (4%) po 18 mies. terapii – brak compliance - n=9 (16%) po 17 mies. – zgon lub rozpoczęcie hemodializ <p>Analizę danych prowadzono dla wszystkich 148 pacjentów bez względu na ich ewentualne wykluczenie z badania.</p>	
<p>Van't Hoff 1995</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Children Nationwide Medical Research whilst At Guy's Hospital, Kidney Research Aid Fund at the Institute of Child Health</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina w dwóch postaciach: chlorowodoru cysteaminy (średnia dawka 33 mg/kg/dobę) oraz fosfocysteaminy (średnia dawka 84 mg/kg/dobę (dawka równoważna do 37 mg cysteaminy/kg/dobę)</p> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszyscy pacjenci: 3,0 (0,01; 11,2) - bez przeszczepu nerki: 3,6 (0,01; 11,2) <p><u>Czas trwania terapii:</u> 30 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z cystynozą nefropatyczną, którzy otrzymywali cysteaminę/ fosfocysteaminę w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii w latach 1978-1990</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 59</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa leczonych cysteaminą bez przeszczepu nerki: 44 - Grupa leczonych cysteaminą po przeszczepie nerki: 15 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> nd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie cystyny w leukocytach - stężenie kreatyniny - parametr wzrostu - zgony - wycofanie z leczenia
<p>Theodoropoulos 1993</p>	<p><u>Typ badania:</u> seria przypadków (pacjenci</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>skierowani z National Institutes of Health)</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina w postaci chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy w dawce od 23 do 50 mg/kg w przeliczeniu na wolną zasadę, 4 x na dobę (średnia dawka: 38 mg/kg/dobę)</p> <p><u>Średni czas trwania leczenia:</u> 5 lat</p>	<p>– pacjenci dorośli z cystynozą nefropatyczną (diagnozowaną na podstawie: poziomu cystyny w leukocytach, występowania kryształków cystyny w rogowce lub biopsji), po przeszczepie nerki</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> nd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36 (M: 23, K: 13)</p> <p><u>Wiek w momencie diagnozy:</u> 3 lata i 2 mies.(średnia) (zakres: 3-6 lat)</p>	<p>– stężenie cystyny w leukocytach</p> <p>– stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>);</p> <p>– zgony</p> <p>– przeżycie przeszczepu po transplantacji</p> <p>– pozanerkowe objawy kliniczne choroby (zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu mięśniowego i zaburzenia połykania)</p> <p>– ostrość wzroku</p> <p>– status zawodowy/społeczny</p>
<p>Gahl 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Intramural Research Programs of the National Human Genome Research Institute and the National Institute of Child Health and Human Development.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> seria przypadków</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina*</p> <p><u>Średni czas trwania leczenia cysteaminą, w latach (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – czas trwania leczenia cysteaminą < 8 lat: 2,0 (2,4) – czas trwania leczenia cysteaminą ≥ 8 lat: 15,1 (5,4) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥ 18 lat – pacjenci z klasyczną cystynozą nefropatyczną, którzy zostali przyjęci do NIH Clinical Center w okresie pomiędzy 1985 r. (styczeń) a 2006 r. (maj) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci, którzy zgłosili się wyłącznie do oceny okulistycznej oraz pacjenci z pośrednią lub oczną cystynozą <p><u>Liczba pacjentów:</u> 100</p> <ul style="list-style-type: none"> – liczba pacjentów po przeszczepie nerki: 92 – liczba pacjentów bez przeszczepu nerki: 8 <p><u>Podział pacjentów ze względu na czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci leczeni < 8 lat: 61 – pacjenci leczeni ≥ 8 lat: 39 <p><u>Wiek średnia:</u> 26,2 lat (SD = 6,5)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> nd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wzrost – masa ciała – czas wykonania przeszczepu nerki – poziom cholesterolu – pow kłania – zgony
<p>Kimonis 1995</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie retrospektywne</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina w dwóch postaciach: chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy w dawce 1,3 - 1,95 g/m²/dobę</p> <p><u>Okres zbierania danych:</u> okres pomiędzy 1978 – 1994</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z cystynozą z potwierdzoną diagnozą na podstawie typowych objawów klinicznych oraz na podstawie podwyższonego poziomu cystyny w leukocytach (3-23 połowicznej cystyny /mg białka (norma < 0,2) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 101</p> <ul style="list-style-type: none"> – grupa A – pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed 2 r.ż. (n=28) – grupa B – pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>) (n=26) – grupa C – pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po 5 r.ż. (n=47) <p><u>Wiek pacjentów (zakres):</u> 7 mies. – 36 lat</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> nd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wzrost pacjentów wyrażony za pomocą wskaźnika Z-score – ocena czynności tarczycy [zastosowanie lewoskrętnej L-tyroksyny (LT4)] – ocena wieku kostnego
Badania, w których nie określono postaci cysteaminy			
<p>Brodin-Sartorius 2011</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie obserwacyjne (Francja)</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek: ≥ 15 lat 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnie stężenie cystyny w leukocytach

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina (CYS)*</p> <p><u>Długość terapii w latach, mediana (zakres):</u> 17,4 (0,9; 28,4)</p>	<p>– zdiagnozowana cystynoza nefropatyczna pomiędzy 1961 r. a 1995 r.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 86</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów, u których podano CYS: 75 • Liczba pacjentów nie leczonych: 11 <p>Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) zdefiniowano jako bardzo dobry u 31 pacjentów (41,3%) oraz jako dobry u 26 pacjentów (34,6%).</p> <p><u>Liczba pacjentów z zespołem Fanconiego (%):</u> 86 (100%)</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów w latach (zakres):</u> 25,9 (21,8; 31,4)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> nd</p>	<p>– stopień dyscypliny terapeutycznej</p> <p>– schyłkowa niewydolność nerek (ESRD)</p> <p>– niedoczynność tarczycy</p> <p>– cukrzyca</p> <p>– zaburzenia nerwowo-mięśniowe</p> <p>– zgony</p> <p>– funkcjonowanie szkolne i społeczne</p> <p>korelacja genotyp-fenotyp</p>
<p>Greco 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie obserwacyjne prospektywne</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina* - średnia dawka: 53,5 mg/kg (SD ± 17,8) lub 1,35 g/m² (SD ± 0,49)</p> <p><u>Dodatkowa farmakoterapia:</u> inhibitory konwertazy angiotensyny, rekombinowany ludzki czynnik wzrostu, indometacyna, tyroksyna, insulina, enzymy trzustkowe</p> <p><u>Długość okresu obserwacji w latach (zakres):</u> 17,6 (6,3; 27,8)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>– pacjenci z cystynozą nefropatyczną (diagnoza oparta na podwyższonym poziomie cystyny wewnątrzleukocytowej i testach genetycznych (z wyjątkiem jednego pacjenta), którzy byli leczeni w ośrodku badawczym przez co najmniej 5 lat</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 23</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> bd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>– ocena wpływu leczenia na czynność nerek</p> <p>– ocena wpływu leczenia na wzrastanie</p> <p>pozanerkowe powikłania cystynozy</p>
<p>Vaisbich 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania z zewnątrz</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną (Brazylia)</p> <p><u>Randomizacja:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencje:</u> cysteamina* w dawce 60 – 90 mg/kg/dobę</p> <p><u>Dodatkowa farmakoterapia:</u> fosforany, wodorowęglan sodu, cytrynian potasu, chlorek potasu oraz wapń, magnez, kalcytriol, a w razie konieczności inne leki</p> <p><u>Średni wiek w momencie diagnozy:</u> 55 mies.</p> <p><u>Średni wiek w momencie oceny wyników w latach (SD):</u></p> <p><u>Grupa I:</u> 11,5 (6,2)</p> <p><u>Grupa II:</u> 5,3 (2,2)</p> <p><u>Grupa III:</u> bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, u których po roku 1999 zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 102</p> <p>Analizę wyników przeprowadzono w 3 grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – grupa I – wszyscy pacjenci (n=102), – grupa II – pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą <2 r.ż. (n=20), – grupa III – historyczna; pacjenci, którzy nie byli leczeni cysteaminą przed rokiem 1998 (n=18). <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> bd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>– poziom cystyny w leukocytach;</p> <p>– ocena wzrostu masy ciała;</p> <p>zgony</p>

* brak informacji nt. postaci chemicznej i/lub dawkowania

Skróty: bd – brak danych; CYS – cysteamina; HSS – parametr wzrostu (ang. Height Standardization Score)

Do analizy głównej efektywności klinicznej włączonych zostało również 5 opisów przypadków: Proesmans 1987 (3 pacjentów), Reznik 1991 (3 pacjentów), Kleta 2004 (2 pacjentów) oraz DaSilva 1985 (2 pacjentów), Midgley

2011 (jeden pacjent). Na potrzeby niniejszego opracowania ograniczono się do przedstawienia podsumowania wyników z wymienionych publikacji.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na fakt, iż badanie RCT włączone do przeglądu wnioskodawcy dostępne jest jedynie w formie abstraktu – Clark 1992, niemożliwe jest przeprowadzenie oceny wiarygodności badania z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Badania nierandomizowane i badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, gdzie oceniane badania mogą otrzymać maksymalnie 9 gwiazdek. Badanie Gahl 1987 otrzymało 7 gwiazdek, badanie Kimonis 1995 – 6 gwiazdek, badanie Vaisbich 2010 – 5 gwiazdek, badanie van't Hoff 1995 otrzymało 6 gwiazdek. Badanie Markello 1993 oceniono skalą NOS dla badań kohortowych i otrzymało 7 gwiazdek. Ocena analityków Agencji była zgodna z oceną wnioskodawcy.

Analitycy Agencji dokonali weryfikacji oceny jakości badań jednoramiennych wykonanej w skali NICE: Theodoropoulos 1993, Gahl 2007, Greco 2010 i Brodin-Sartorius 2011 oceniających skuteczność praktyczną cysteaminy. Badanie Theodoropoulos 1993 uzyskało 4 z 8 możliwych do uzyskania punktów, badania Gahl 2007 i Greco 2010 po 5 punktów, natomiast badanie Bordin-Sartorius 2011 uzyskało 6 punktów. Ocena analityków Agencji była zgodna z oceną wnioskodawcy. Ocenę badaniom obniżono przede wszystkim ze względu na fakt, iż były to badania przeprowadzone w jednym ośrodku (poza badaniem Bordin-Sartorius 2011), miały charakter retrospektywny i rekrutacja do nich nie odbywała się w sposób konsekwentny.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy):

- *Do analizy głównej raportu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dostępne jedynie w postaci abstraktu (Clark 1992). Dostępność badania w formie abstraktu uniemożliwiła dokonanie oceny jego wiarygodności. Było to jednak jedyne badanie randomizowane dotyczące omawianego problemu medycznego odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania i dlatego zdecydowano się uwzględnić je w niniejszym opracowaniu. Celem badania była ocena wpływu dwóch dawek (1,30 g/m²/dobę i 1,95 g/m²/dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną;*

Komentarz analityków Agencji

Badanie Clark 1992 stanowi wprawdzie badanie RCT, jednak należy mieć na względzie, iż zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej u pacjentów stosowano cysteaminę w dwóch różnych dawkach. Brak jest zatem badań typu head to head, w których oceniano efektywność kliniczną cysteaminy w porównaniu z inną opcją terapeutyczną, w tym z najlepszym leczeniem wspomagającym, które zdaniem analityków Agencji stanowi odpowiedni komparator dla analizowanej technologii medycznej.

- *Preparat Cystagon dostępny jest w formie kapsułek przyjmowanych doustnie. Z tego powodu z analizy głównej wykluczono wszystkie próby kliniczne, które oceniały cysteaminę podawaną inaczej niż doustnie co 6 godzin tj. dożylnie czy doodbytniczo. Dodatkowo, ze względu na biorównoważność trzech postaci chemicznych cysteaminy tj. chlorowodorek cysteaminy, fosfocysteamina i dwuwodnian merkaptaminy, do niniejszego raportu nie włączono badań, w których substancją leczniczą zastosowaną w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną była „czysta” cysteamina (free-base);*
- *Ze względu na rodzaj odnalezionych badań klinicznych należy mieć na uwadze, że dane dotyczące pacjentów mogą być niekompletne, przez co ich synteza utrudniona. Ograniczenie analizy wynika z faktu, że opisy przypadków i serii przypadków dotyczą oceny przeprowadzonego leczenia bez zaślepienia, co prowadzi do zwiększenia ryzyka błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji (performance bias) oraz błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych (detection bias) (Sackett 1979). Warto mieć także na uwadze, że zebranie wszystkich informacji na temat zastosowania cysteaminy w analizowanym wskazaniu terapeutycznym może być obarczone błędem publikacji (publication bias), co wynika z rzadkości omawianej jednostki chorobowej i słabo rozwiniętych jej metod diagnostycznych w niektórych krajach;*
- *Łącznie z nierandomizowanych prób klinicznych przeanalizowano wyniki ponad 750 pacjentów, przy czym nie można wykluczyć, że część opisanych przypadków została uwzględniona kilkakrotnie w różnych opracowaniach (pojedynczych oraz zbiorczych) lub w odmiennych momentach czasowych (zaraz po postawieniu diagnozy lub z biegiem choroby);*
- *Populację pacjentów włączonych do badań ujętych w niniejszym raporcie stanowiły nie tylko dzieci, ale i osoby dorosłe. W badaniach Theodoropoulos 1993 i Gahl 2007 populację analizowanych pacjentów stanowiły jedynie osoby dorosłe, a u Kimonis 1995 zarówno dorośli, jak i dzieci, przed i po przeszczepie nerki.*

Były to jednak eksperymenty retrospektywne, dlatego założono, że chorzy tam analizowani zostali zdiagnozowani w wieku wczesno-dziecięcym;

- W długoterminowych badaniach Greco 2010 oraz Brodin-Sartorius 2011 uczestniczyły zarówno dzieci, jak dorośli pacjenci. Średni wiek w momencie diagnozy choroby wynosił odpowiednio 21 miesięcy w badaniu Greco 2010 oraz 2,2 roku w badaniu Brodin-Sartorius 2011;
- Za ograniczenie wyników uznać można różne sposoby wyrażania zmian wzrostu pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszego raportu. W badaniu Gahl 1987 tempo wzrostu wyrażono w procentach, u Markello 1993 i Kleta 2004 w percentylach, a u Proesmans 1987 – jako odchylenie standardowe (SD);
- W badaniu Gahl 2007 nie podano informacji na temat postaci chemicznej cysteaminy oraz dawki leku zastosowanej w leczeniu pacjentów. Autorzy badania Brodin-Sartorius 2011 nie przedstawili informacji na temat dawkowania leku;
- Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji przedstawiono w sposób opisowy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest nowych opublikowanych badań wysokiej jakości oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy. Badania włączone do analizy charakteryzują się niską jakością ze względu na otwarty, obserwacyjny charakter.
- W badaniu Van't Hoff 1995 przedstawiono wyłącznie wyniki dla podgrupy pacjentów bez przeszczepu nerki, nie odniesiono się do skuteczności stosowania cysteaminy w grupie pacjentów, którzy przeszli przeszczep nerki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 6 AKL wnioskodawcy):

- W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań typu head to head, w których oceniano efektywność kliniczną cysteaminy z inną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu cystynozy nefropatycznej;
- Biorąc pod uwagę specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego, wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz wyniki analizy systematycznego wyszukiwania publikacji należy wnioskować, iż terapia cysteaminą jest jedyną aktywną formą leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W związku z powyższym autorzy przeglądu nie przeprowadzili systematycznego wyszukiwania publikacji dla technologii opcjonalnej dla cysteaminy;
- Do raportu włączono opisy pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zidentyfikowano błędy ekstrakcji danych z badania Brodin-Sartorius 2011 w zakresie częstości występowania niedoczynności tarczycy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności stosowania cysteaminy w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W analizie skuteczności przedstawiono wyniki pochodzące z randomizowanego badania Clark 1992 oraz 9 nierandomizowanych badań (Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011).

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki publikacji Gahl 1987, Van't Hoff 1995 oraz Besouw 2011.

4.2.1.1. **Wyniki analizy skuteczności**

Badanie RCT Clark 1992

Średni klirens kreatyniny i parametr wzrostu HSS

Średni klirens kreatyniny w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 63,3 (SEM = 2,3), po 24 miesiącach terapii: 67,7 (SEM = 2,8).

Wyjściowa wartość parametru wzrostu HSS w momencie rozpoczęcia badania wynosiła -2,87 ($\pm 0,13$) odchylenia standardowego od średniej. Wartość HSS w momencie zakończenia badania wynosiła -2,9 (SEM = 0,14).

We wniosku autorów badania przedstawiono informację, iż wynik wskazuje na normalne tempo wzrostu. Uzyskany wynik wskazuje również na brak nadrobienia zaległości w rozwoju pacjentów podczas 24 miesięcy terapii.

Nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy dwoma postaciami chemicznymi cysteaminy i dwoma różnymi ich dawkami.

Wyniki badań z niższego poziomu dowodów naukowych omówiono poniżej.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności cysteaminy na podstawie badań nierandomizowanych

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik																
Markello 1993	Średnie stężenie kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (mg/dl) (SD)	<ul style="list-style-type: none"> W grupie nieleczonej CYS (grypa A) średnie stężenie kreatyniny wyniosło 7,8 (3,4) mg/dl W grupie B (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2. r.ż. lub z brakiem <i>compliance</i>) wyniosło 4,5 (1,9) mg/dl W grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2. r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i>) wyniosło 0,95 (0,35) mg/dl <p><u>Wniosek autorów:</u> Średnie stężenie kreatyniny w dniu opuszczenia NIH w grupie pacjentów A nieleczonych cysteaminą było ok. 8-krotnie wyższe niż w grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2. r.ż.) (różnica IS na korzyść terapii cysteaminą, p =0,001).</p>																
	Średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (ml/min/1,73 m ²) (SD)	<ul style="list-style-type: none"> W grupie nieleczonej CYS (grupa A) średni klirens kreatyniny wyniósł 8,0 (4,8) W grupie B (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2. r.ż. lub z brakiem <i>compliance</i>) średni klirens kreatyniny wyniósł 12,4 (7,7) W grupie C (pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2. r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i>) średni klirens kreatyniny wyniósł 57 (20) <p><u>Komentarz autorów:</u> Ponadto u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie później (grupa B) odnotowano wyższy klirens kreatyniny w porównaniu z pacjentami rozpoczynający terapię cysteaminą przed 2. r.ż. (grupa C) po zakończeniu leczenia. Średni klirens kreatyniny u pacjentów leczonych cysteaminą (grupa B i C) wzrastał do 5. roku życia, a następnie przez kolejne lata utrzymywał się na prawidłowym poziomie. Wykazano IS różnicę pomiędzy grupą A i grupą C w klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia (p=0,001).</p>																
	Średnie stężenie cystyny w leukocytach	W grupie nieleczonej CYS średnie stężenie cystyny w leukocytach wyniosło 8,8 (SD=5,5), w grupie B 1,7 (SD=2,1), w grupie C -1,1 (SD=0,7). Wykazano IS różnicę w średnim stężeniu cystyny w leukocytach pomiędzy grupą A (nieleczoną CYS) i C (pacjenci rozpoczynający terapię cysteaminą przed 2 r.ż.) w dniu zakończenia leczenia. Wartość p oszacowana przez autorów badania była równa 0,001.																
	Średni wiek pacjenta, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość 0 ml/min/1,73 m ²	Przewidywany wiek pacjentów z cystynozą, w którym dojdzie do niewydolności nerek wyniósł: <ul style="list-style-type: none"> w grupie A 10 lat (95% CI: 8; 12) w grupie B: 20 lat (95% CI:16; 25) w grupie C: 74 lata (95% CI: 41; 243) <p><u>Wniosek autorów:</u> Im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki <i>compliance</i>, tym w późniejszym wieku wystąpi niewydolność nerek. W grupie pacjentów nie leczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata).</p>																
	Wzrost (dodatkowy wynik)	Pacjenci rozpoczynający leczenie CYS przed 2. r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i> osiągnęli prawidłowy wzrost podczas pierwszych 12. lat życia, natomiast u chorych nieleczonych CYS zaobserwowano bardzo powolny przyrost wzrostu, który szacowany był poniżej 50 percentyla.																
Gahl 1987	Zgony	Podczas trwania badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w grupie badanej. W grupie kontrolnej odnotowano 4 zgony. Jeden pacjent leczony cysteaminą zmarł po wycofaniu się z badania w wyn ku niewydolności nerek.																
	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Nieskorygowany klirens kreatyniny po zakończeniu badania był wyższy w grupie badanej i wyniósł 38,5 ml/min/1,73m ² , w porównaniu do grupy kontrolnej nie przyjmującej cysteaminy, gdzie klirens kreatyniny po leczeniu wyniósł 29,7 ml/min/1,73m ² . Tabela 14 Klirens kreatyniny u pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana</th> <th>Grupa kontrolna</th> <th>95% CI dla różnicy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyjściowy</td> <td>38,4 (2,0)</td> <td>34,9 (1,8)</td> <td>-2,5; 9,5</td> </tr> <tr> <td>Końcowy nieskorygowany</td> <td>38,5 (2,5)</td> <td>29,7 (2,0)</td> <td>1,8; 15,8</td> </tr> <tr> <td>Końcowy skorygowany*</td> <td>37,6 (1,6)</td> <td>28,1 (2,3)</td> <td>4,0; 15,0</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	95% CI dla różnicy	Wyjściowy	38,4 (2,0)	34,9 (1,8)	-2,5; 9,5	Końcowy nieskorygowany	38,5 (2,5)	29,7 (2,0)	1,8; 15,8	Końcowy skorygowany*	37,6 (1,6)	28,1 (2,3)	4,0; 15,0
Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	95% CI dla różnicy															
Wyjściowy	38,4 (2,0)	34,9 (1,8)	-2,5; 9,5															
Końcowy nieskorygowany	38,5 (2,5)	29,7 (2,0)	1,8; 15,8															
Końcowy skorygowany*	37,6 (1,6)	28,1 (2,3)	4,0; 15,0															

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik
		*Skorygowany o wiek w chwili włączenia do badania, wiek w chwili zakończenia badania i wyjściowy klirens kreatyniny Wnioski autorów: Wykazano, iż zastosowanie cysteaminy przyczynia się do utrzymania wyjściowej wartości klirensu kreatyniny. Klirens kreatyniny był wyższy w grupie interwencyjnej niż w grupie kontrolnej, pomimo, że grupa leczona CYS była o 1,4 roku starsza niż kontrola.
	Tempo wzrostu	W grupie pacjentów przyjmujących cysteaminę, pacjenci między 2. a 3. r.ż. osiągnęli 93% tempo normalnego wzrostu, podczas gdy pacjenci w tym samym wieku w grupie kontrolnej osiągnęli 54% tempo normalnego wzrostu. W grupie wiekowej dzieci 3 – 8 lat przyjmujących cysteaminę szybkość wzrostu mieściła się między 71% a 83% tempa normalnego wzrostu, a w grupie kontrolnej wartość ta mieściła się w zakresie 50% – 74%. Wnioski autorów: Zastosowanie CYS przyczynia się do przyrostu wzrostu.
	Poziom kreatyniny	Wykazano, iż u pacjentów w wieku 6 lat z grupy kontrolnej (n=2/17) poziom kreatyniny w surowicy utrzymywał się na poziomie mniejszym niż 1,0 mg/dl w porównaniu z pacjentami z grupy badanej (n=17/27) leczonej cysteaminą przez co najmniej 1 rok (OR = 12,8; 95% CI: 2,1; 33,9).
	Średni poziom cystyny w leukocytach	W wyniku leczenia chlorowodorkiem cysteaminy przez co najmniej 1 rok, średni poziom cystyny w leukocytach zmniejszył się względem wartości początkowej (9,3 [SD = 1,0] nmol połowicznej cystyny/mg białka) i osiągnął wartość równą 1,7 (SD = 0,2) nmol.
Van't Hoff 1995[^]	Zgon	W czasie trwania badania odnotowano zgon 6 chorych (w tym 3 po przeszczepie nerki). Jeden pacjent zmarł w wieku 2 lat z powodu ostrej infekcji 15 mies. po rozpoczęciu leczenia cysteaminą w dawce 10 mg/kg/dzień. U jednego pacjenta odnotowano rozwijające się atetonialne porażenie mózgowe po 1 mies. terapii – po przerwaniu leczenia i wycofaniu z badania pacjent zmarł w wieku 5 lat. Jeden pacjent z grupy chorych bez przeszczepu nerki zmarł z powodu ostrej niewydolności nerek. Pacjent po 3 transplantacjach nerki w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii zmarł z powodu rozlanej infekcji grzybiczej, prawdopodobnie związanej z immunosupresją – pacjent zaprzestał stosowania cysteaminy 2 miesiące przed śmiercią z powodu złego stanu zdrowia i niskiej tolerancji cysteaminy (200mg/2x/dobę). Pozostałych 2 pacjentów zmarło w wyniku objawów mózgowych. Obaj pacjenci otrzymywali fosfocysteaminę w ostatnim stadium choroby i ich leczenie nie miało znaczącego wpływu na wyniki.
	Parametr wzrostu	Nie wykazano IS różnicy pomiędzy średnią zmianą odchylenia standardowego wzrostu HtSDS (ang. <i>High Standard Deviation Score</i>) przed leczeniem (-3,26) oraz po leczeniu (-3,25) cysteaminą (wartość p>0,20, (95% CI: -0,40; +0,41)). Mediana czasu trwania leczenia w tej grupie wynosiła 3,43 roku. U 20 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2. r.ż. także nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie parametru HtSDS przed (-2,59) oraz po (-2,84) zastosowaniu terapii cysteaminą (p>0,20, (95% CI: -0,89; +0,30)). Wnioski autorów: Leczenie CYS powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.
	Stężenie cystyny w leukocytach	Stężenie cystyny w leukocytach oceniano u 34 pacjentów (w tym u 26 chorych bez przeszczepu nerki). Nie wykazano IS różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny przed przystąpieniem do badania (6,98 nmol połowicznej cystyny / mg białka), a wynikiem po jego zakończeniu (4,79 nmol połowicznej cystyny / mg białka) wartość p>0,20). Nie wykazano również IS różnic w obniżeniu stężenia cystyny w leukocytach w podgrupie pacjentów, u których analizowano funkcjonowanie nerek oraz wzrost (p>0,20 w obydwu grupach).
	Stężenie kreatyniny	Wykazano, iż stężenie kreatyniny w surowicy było niższe w grupie pacjentów leczonych cysteaminą po 6 oraz 8 latach w porównaniu do grupy nieleczonych CYS (wartość p wynosiła odpowiednio <0,0001 oraz <0,0003). Wnioski autorów: Zastosowanie terapii CYS przyczynia się do zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 i 8 latach.
Theodoropoulos 1993	Zgony	W trakcie trwania badania spośród 36 pacjentów biorących udział w badaniu zmarło 7 osób. Mediana wieku, w którym dochodziło do zgonu pacjentów wynosiła 26 lat (zakres 18 – 34). Wystąpiły 3 nagłe, niewyjaśnione zgony, z których 2 związane z depresją. Do pozostałych powodów zgonu należały: uremia (n=2), śmiertelne zakrzepienie w wyniku zaburzeń polykowania (n=1) i porażenie rzekomoopuškowe (n=1).

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik
	Stopień compliance	Dodatkowo, 18 pacjentów, nieuwzględnionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów podjęło terapię CYS, lecz każdy z nich przyjmował lek rzadziej niż 4x dziennie lub krócej niż 1 rok. Siedmiu pacjentów odmówiło leczenia. <u>Wnioski autorów:</u> Niezastosowanie się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>) mogło być przyczyną działań niepożądanych, które występowały podczas leczenia lub rezygnacji z leczenia z innych powodów.
	Zaburzenia pozanerkowe	W badaniu oceniono dodatkowo pozanerkowe objawy kliniczne choroby, w tym zaburzenia endokrynologiczne (ocena stadium dojrzałości płciowej, występowanie cukrzycy insulinozależnej, zastosowanie substytucji hormonów tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (atropia, zwapnienie mózgu), zaburzenia układu mięśniowego (miopatia), ostrość wzroku oraz umiarkowane zaburzenia połykania u 11 pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia cysteaminą. Najwięcej objawów pozanerkowych występowało ze strony układu endokrynnego oraz nerwowego (miopatia). <ul style="list-style-type: none"> • układ endokrynnny – dziewięciu z 11 pacjentów wymagało leczenia substytucyjnego tarczycy, cukrzyca typu I występowała natomiast u 3 osób. • układ nerwowy – atropia wystąpiła u 9, a zwapnienia mózgu u 2 pacjentów. • układ mięśniowy – miopatię stwierdzono u 5, a umiarkowane zaburzenia połykania u 8 pacjentów. • ostrość wzroku – prawidłową ostrość wzroku odnotowano u trzech pacjentów. Znaczny stopień nieuleczalnych zaburzeń widzenia (tj. ostrość wzroku 20/40 lub gorsza) odnotowano u 10/36 pacjentów. Zaobserwowano również, iż tyko u jednego pacjenta nie wystąpiły żadne pozanerkowe objawy kliniczne choroby.
	Stężenie cystyny w leukocytach	U wszystkich 36 pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach. Największy spadek odnotowano u dwóch pacjentów (mediana redukcji poziomu cystyny w krwinkach białych wyniosła 6,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka).
Gahl 2007	Zgony	W trakcie badania odnotowano 33 zgony spośród 100 pacjentów biorących udział w badaniu. Średnia wieku pacjentów w momencie zgonu wyniosła 28,5 lat (SD=6,1). Wszyscy pacjenci, którzy zmarli otrzymali alloprzeszczep nerki w wieku (średnia) 11,3 lat (SD=3,7). Dziewięciu pacjentów zmarło z powodu sepsy (3 przypadki perforacji jelit, 3 przypadki zapalenia otrzewnej). Pięciu pacjentów zmarło z powodu powikłań oddechowych. Innymi przyczynami zgonów były: mocznica, zaburzenia połykania oraz nadciśnienie wrotne. Średni czas trwania leczenia w chwili śmierci pacjentów wynosił 2,1 lat (SD=0,7).
	Efektywność kliniczna ogółem	Pacjenci leczeni cysteaminą ≥ 8 lat osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała, w późniejszym czasie wykonywano u nich przeszczep nerki, mieli niższy poziom cholesterolu we krwi oraz rzadziej dochodziło u nich do powikłań oraz zgonów w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem leczenia (< 8 lat). Wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami, byli leczeni CYS > 8 lat.
	Powikłania cystynozy	W badaniu oceniono wpływ leczenia cysteaminą na częstość występowania: cukrzycy, miopatii, zaburzeń ze strony układu oddechowego, niedoczynności tarczycy oraz częstość zgonów. Częstość występowania powikłań była oceniana co 10 lat, w okresie bez leczenia cysteaminą oraz w okresie podawania leku. Większy odsetek pacjentów z powikłaniami zaobserwowano w okresie nieprzyjmowania cysteaminy przez pacjentów. Do najczęstszych powikłań pozanerkowych u pacjentów leczonych cysteaminą należały: niedoczynność tarczycy z powodu dysfunkcji tarczycy (75%), hipogonadyzm hipogonadotropowy (74% mężczyzn), niewydolność płuc (69%), zaburzenia połykania (60%), miopatia (50%), hipercholesterolemia (33%), retinopatia (32%), zwapnienia naczyń (31%), cukrzyca (24%) i zwapnienia mózgu (22%). U 5 pacjentów leczonych cysteaminą przez okres dłuższy niż 20 lat nie odnotowano żadnych przypadków cukrzycy, miopatii i zgonów. Wystąpił 1 przypadek łagodnego zaburzenia układu oddechowego. Częstość występowania powikłań pozanerkowych wzrastała znacząco w okresie nieotrzymywania leczenia. W grupie 48 pacjentów nieleczonych cysteaminą w okresie ostatnich 20 lat częstość wystąpienia powikłań pozanerkowych wyniosła: dla cukrzycy 38%, miopatii 73%, zaburzeń układu oddechowego 87% i zgonu 48%.

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik															
Kimonis 1995	Wskaźnik z-score dla wzrostu u pacjentów leczonych cysteaminą	<p>Parametr wzrostu, oceniany w badaniu Kimonis 1995, został wyrażony za pomocą wskaźnika z-score.</p> <p>Tabela 15 Wskaźnik z-score dla wzrostu u pacjentów leczonych cysteaminą</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wskaźnik z-score dla wzrostu (SEM)</th> <th>Grupa A (N=28)</th> <th>Grupa B (N=26)</th> <th>Grupa C (N=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-2,17 (0,39)</td> <td>-3,04 (0,33)</td> <td>-4,07 (0,39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu wykazano, iż wskaźnik z-score zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (>2. r.ż.) oraz przy niewystarczającym <i>compliance</i>. Przedstawione wyniki wykazały znaczące różnice w średnim wzroście pomiędzy analizowanymi grupami. Wartość p średniej różnicy pomiędzy grupami wynosiła: między grupą A i B p=0,07, pomiędzy grupą A i C (p=0,001) oraz między grupą B i C (p=0,033).</p>	Wskaźnik z-score dla wzrostu (SEM)	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=26)	Grupa C (N=47)		-2,17 (0,39)	-3,04 (0,33)	-4,07 (0,39)							
	Wskaźnik z-score dla wzrostu (SEM)	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=26)	Grupa C (N=47)													
	-2,17 (0,39)	-3,04 (0,33)	-4,07 (0,39)														
Ocena czynności tarczycy [zastosowanie lewoskrętnej tyroksyny (LT4)]*	<p>Tabela 16 Ocena czynności tarczycy u pacjentów leczonych cysteaminą</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ocena czynności tarczycy</th> <th>Grupa A (N=28)</th> <th>Grupa B (N=26)</th> <th>Grupa C (N=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średnie stężenie tyroksyny, w nmol/L (zakres)</td> <td>100 (51; 149)</td> <td>106 (69; 165)</td> <td>100 (30; 207)</td> </tr> <tr> <td>Średnie stężenie wolnej tyroksyny, w pmol/L (zakres)</td> <td>18 (9; 23)</td> <td>19 (10; 24)</td> <td>21 (6; 46)</td> </tr> <tr> <td>Średnie stężenie tyreotropiny, w mU/L (zakres)</td> <td>3,9 (0,9; 9,1)</td> <td>4,3 (0,5; 17,0)</td> <td>4,7¹ (0,1; 671)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wartości prawidłowe dla stężenia tyroksyny – norma zakres (64-129 nmol/L), stężenie wolnej tyroksyny – norma zakres (13-24 pmol/L), stężenie tyreotropiny – norma zakres (0,4-4,4 mU/L); ¹Wynik przedstawiony jako mediana</p> <p>Jednej pacjent w grupie A (4%) wymagał zastosowania terapii zastępczej hormonami tarczycy w porównaniu do 7 pacjentów w grupie B (27%) i 37 pacjentów w grupie C (79%).</p>	Ocena czynności tarczycy	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=26)	Grupa C (N=47)	Średnie stężenie tyroksyny, w nmol/L (zakres)	100 (51; 149)	106 (69; 165)	100 (30; 207)	Średnie stężenie wolnej tyroksyny, w pmol/L (zakres)	18 (9; 23)	19 (10; 24)	21 (6; 46)	Średnie stężenie tyreotropiny, w mU/L (zakres)	3,9 (0,9; 9,1)	4,3 (0,5; 17,0)	4,7 ¹ (0,1; 671)
Ocena czynności tarczycy	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=26)	Grupa C (N=47)														
Średnie stężenie tyroksyny, w nmol/L (zakres)	100 (51; 149)	106 (69; 165)	100 (30; 207)														
Średnie stężenie wolnej tyroksyny, w pmol/L (zakres)	18 (9; 23)	19 (10; 24)	21 (6; 46)														
Średnie stężenie tyreotropiny, w mU/L (zakres)	3,9 (0,9; 9,1)	4,3 (0,5; 17,0)	4,7 ¹ (0,1; 671)														
Badania, w których nie określono postaci cysteaminą																	
Brodin-Sartorius 2011	Zgony	<p>Zgon nastąpił u 24 z 86 (27,9%) pacjentów włączonych do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa rozpoczynająca CYS przed 5. r.ż. – zmarło 2/40 pacjentów (5%) – (mediana wieku 22,3 lat) – przyczyną zgonu były: infekcja (n=1) i przyczyny neurologiczne (n=1) Grupa stosująca CYS po 5. r.ż. – zmarło 15/35 pacjentów (42,9%) (mediana wieku 29,4 lat) – przyczyną zgonu były: obrzęk płuc (n=2), nieokreślone infekcje (n=2), nieokreślone powikłania neurologiczne (n=4), samobójstwo (n= 1), zachłyśnięcie (n= 4), uraz (n=1); w przypadku jednego pacjenta przyczyna śmierci nie była znana Pacjenci nieleczeni – zmarło 7/11 (63,6%) pacjentów – przyczyna zgonu: obrzęk płuc (n=1), infekcje (n=2), krwotok z przewodu pokarmowego (n=1), nieokreślone powikłania neurologiczne (n=3). <p>Odnotowano IS wpływu leczenia cysteaminą na zmniejszenie odsetka zgonów, o ile leczenie rozpoczęto przed 5. r.ż. (p<0,001).</p> <p>Nie odnotowano IS wpływu leczenia cysteaminą na zmniejszenie odsetka zgonów, jeżeli leczenie rozpoczęto po 5. r.ż. w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych.</p>															
	Schyłkowa niewydolność nerek	<ul style="list-style-type: none"> Spośród 40 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. u 32 (80%) wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 12,2 lat 															

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik
	(ESRD, ang. end-stage renal disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Spośród 8 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto po 5 r.ż., wszyscy(100%) osiągnęli ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9,5 lat • U wszystkich spośród 38* pacjentów, nie leczonych przed wystąpieniem ESRD i nie kwalifikujących się do grupy, u których leczenie rozpoczęto po 5. r.ż. wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9 lat. <p>Wykazano, iż leczenie cysteaminą rozpoczęte przed 5. r.ż. w porównaniu z brakiem leczenia istotnie statystycznie opóźniło wystąpienie ESRD ($p<0,0001$). Jakkolwiek rozpoczęcie terapii cysteaminą po 5. r.ż. nie wpływa na istotną statystycznie redukcję ryzyka rozwoju ESRD w porównaniu z brakiem leczenia.*</p> <p>Analizowano również funkcję nerek w zależności od <i>compliance</i>. U pacjentów z dobrym <i>compliance</i> zanotowano istotne statystycznie opóźnienie wystąpienia ESRD w porównaniu z pacjentami z niskim <i>compliance</i> lub nieleczonych ($p<0,0001$).*</p>
	Niedoczynność tarczycy	<p>Niedoczynność tarczycy odnotowano u 62*/86 pacjentów (71%) w wieku (średnia) 13,5 lat (mediana 11,5; zakres 5,8–34,8).</p> <p>Niedoczynność tarczycy wystąpiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 21/40 pacjentów (52,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5. r.ż. (mediana wieku 12,7 lat) • u 11/15 pacjentów (73,3%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5. r.ż. (mediana wieku 14,5 lat) • u 30/31 pacjentów (96,8%), nieleczonych CYS przed wystąpieniem zdarzenia (mediana wieku 10,4 lat)*.
	Cukrzyca	<p>Cukrzyca rozwinęła się u 48 z 86 pacjentów (55,8%) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 11/40 pacjentów (27,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5. r.ż. (mediana wieku 16,6 lat) • u 11/17 pacjentów (64,7%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5. r.ż. (mediana wieku 21,1 lat) • u 26/29 pacjentów (89,7%) nieleczonych CYS przed wystąpieniem zdarzenia (mediana wieku 13,7 lat). <p>W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy ($p<0,001$), w porównaniu do później wdrożonego leczenia ($p=0,049$).</p>
	Choroby nerwowo-mięśniowe	<p>Choroby nerwowo-mięśniowe wystąpiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 6 pacjentów (15%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5. r.ż. (mediana wieku 19,6 lat) • u 15 pacjentów (53,6%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5. r.ż. (mediana wieku 26,7 lat) • u 11 pacjentów (61,1%), nieleczonych CYS (mediana wieku 24 lata) <p>Wykazano IS wpływ leczenia CYS w prewencji chorób nerwowo-mięśniowych w porównaniu z brakiem leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5. r.ż. oraz brak takiego wpływu, jeżeli leczenie rozpoczęto później.</p>
Greco 2010	Czynność nerek	<p>W przypadku większości badanych pacjentów odnotowano III stopień przewlekłej niewydolności nerek w wieku 10 lat natomiast > 80% pacjentów wymagało dializoterapii w wieku 14 lat.</p> <p>Zastosowanie CYS istotnie spowolniło postęp niewydolności nerek ($p=0,001$), co szczególnie obserwowano u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto przed 2,5. r.ż. ($p=0,006$). Lepsze rokowanie w zakresie funkcji nerek charakteryzowało pacjentów leczonych wyższymi dawkami CYS określonymi w g/m /dobę ($p=0,04$), jak również osoby dodatkowo leczone IKA (inhibitory kinazy angiotensyny) ($p=0,01$).</p> <p>Wśród starszych pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto w późniejszym wieku ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek jest wyższe.</p>
	Wpływ leczenia na wzrost	<p>Większą poprawę tempa wzrostu odnotowano w grupie, w której pacjenci rozpoczęli leczenie przed 2,5. r.ż., w porównaniu z pacjentami z grupy leczonej cysteaminą od 2,5. r.ż.</p>

Badanie	Oceniany punkt końcowy	Wynik
		<p><u>Wnioski autorów:</u> Zastosowanie CYS, zwłaszcza od pierwszych lat życia i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.</p> <p>Wśród powikłań pozanerkowych występujących u 23 włączonych do analizy pacjentów leczonych CYS wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cukrzycę – występowała u 1 z 22 osób (4,55%) < 10. r.ż.; następnie u 4 spośród 18 osób (22,22%) poddanych analizie w wieku od 10 do 18 lat i u 5 z 11 osób (45,45%) poddanych analizie > 18. r.ż. - niedoczynność tarczycy – wystąpiła u 7/22 chorych (31,82%) w wieku poniżej 10. lat; następnie stwierdzano ją u 10 z 18 chorych (55,56%) w wieku od 10 do 18 lat i u 9 z 11 analizowanych chorych > 18. r.ż. - konieczność suplementacji enzymów wątrobowych – stwierdzono u 3 z 11 (27,3%) pacjentów > 18. r.ż. - miopatię i/lub epilepsję – u 5/11 (45,45%) osób > 18. r.ż. - hipogonadyzm męski – u 5/5 (100%) > 18. r.ż. - nowotwory – 4/23 (17,40%) osób - zgony – 3/23 (13,04%) osób <p><u>Wnioski autorów:</u> Częstość występowania pozanerkowych powikłań w postaci cukrzycy oraz niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników nie można określić wpływu leczenia CYS na ich prewencję. Zaobserwowano stosunkowo wysoką częstość występowania rzadkich form nowotworów.</p> <p>U 3 spośród 23 pacjentów odnotowano wystąpienie rzadkich form guzów pierwotnych, które zostały skutecznie wyleczone.</p>
Vaisbich 2010	Zgony	Podczas trwania badania 10 z 102 pacjentów zmarło. Do przyczyn zgonu należały: sepsa potransplantacyjna (n=1), nadciśnienie (n=1), rozregulowanie gospodarki elektrolitowej bez uszkodzenia nerek (n=1), poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna (n=1), gruźlica po drugim przeszczepie (n=1), śmierć podczas hemodializy (n=1) i dializy (n=4).
	Ocena wzrostu i masy ciała (wskaźnik z-score)	<p>Parametry rozwoju fizycznego pacjentów zostały wyrażone za pomocą wskaźnika z-score.</p> <p>W grupie II (pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed 2. r.ż.) odnotowano IS poprawę w zakresie przyrostu masy ciała: wartość wyjściowa z-score wynosiła -4,35 (SD = 2,09) w porównaniu z wartością końcową: -2,78 (SD = 2,46), wartość $p < 0,0001$. Nie odnotowano IS różnic ($p=0,37$) między początkową, a końcową wartością z-score dla parametru wzrostu: wartość wyjściowa -3,93 (SD = 1,82) i końcowa -3,64 (SD = 1,92).</p> <p>Wyjściowe parametry rozwoju (wzrost i waga) u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CYS powyżej 2 roku życia były gorsze niż wśród pacjentów z grupy II. Hormon wzrostu podawany 15 dzieciom leczonym CYS po ukończeniu 2 r.ż. przez średnio 42,1 (SD =1 3,1) miesiące spowodował zwiększenie tempa wzrostu u 13 z nich. Wyjściowy z-score dla wzrostu wynosił -4,62 (SD = 1,57), a końcowy -4,16 (SD = 1,37), gdzie $p = 0,0027$.</p>
	Poziom cystyny w leukocytach	<p>Poziom cystyny w leukocytach mierzony u 51 pacjentów przed rozpoczęciem badania wyniósł 2,95 (SD = 1,84) nmol połowicznej cystyny /mg białka (mediana 2,6 (zakres 0,9–10,4)).</p> <p>W drugim pomiarze wykonanym u 32 chorych po około 3 mies. terapii CYS parametr ten wynosił 1,67 (SD=0,99) nmol połowicznej cystyny/mg białka.</p> <p>Dla porównania u 9 zdrowych ochotników stężenie cystyny w leukocytach wynosiło 0,34 (SD = 0,14) nmol połowicznej cystyny /mg białka, a u 27 rodziców pacjentów 0,89 (SD = 0,27) nmol połowicznej cystyny/mg białka.</p>

*dane skorygowane lub dodane przez analityków Agencji na podstawie badania

^podgrupa pacjentów bez przeszczepu nerki, jedynie w zakresie zgonów odniesiono się do populacji po przeszczepieniu

Skróty: CYS – cysteamina; HtSDS – średnia zmiana odchylenia standardowego wzrostu (ang. High Standard Deviation Score); NIH – National Institutes of Health;

Skuteczność kliniczna na podstawie opisów przypadków

Wyniki zaprezentowane w publikacjach Proesmans 1987, Reznik 1991, Kleta 2004, DaSilva 1985, Midgley 2011 były zbieżne z wynikami ocenianych badań wyższej jakości włączonych do analizy głównej. Szczegółowy opis przypadków i charakterystyki pacjentów został przedstawiony w AWA nr AOTM-DS-4351-10/2013 stanowiącej załącznik do niniejszej analizy oraz w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Gahl 1987

Średnio po 19 miesiącach terapii z grupy badanej, z powodu braku *compliance* spowodowanego nietolerancją cysteaminy z badania wycofało się 13 z 93 (14%) pacjentów. Następnie z grupy badanej po ok. 22 mies. wycofało się 11 pacjentów (12%) z powodu postępującej choroby nerek.

Z grupy kontrolnej, średnio po 18 mies. z powodu braku *compliance* wycofało się 2 z 55 (4%) pacjentów, kolejnych 9 (16%) pacjentów utracono po upływie średnio 17 mies. z powodu ich śmierci lub konieczności hemodializowania.

Van't Hoff 1995

Pod koniec badania 46 (78%) pacjentów kontynuowało leczenie. Jeden z pacjentów wycofał się z udziału w badaniu z powodu wymiotów i nudności. U 1 pacjenta wystąpiła schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializy w okresie badania, z tego powodu wstrzymano podawanie fosfocysteaminy.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji Besouw 2011

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania cysteaminy na podstawie raportu Besouw 2011, gdzie zdarzenia niepożądane zastosowania CYS oceniono u 8 z 550 pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Zaznaczyć należy, iż z powodu niekompletności danych w publikacji opisano przypadki zdarzeń niepożądanych tylko u 6 chorych. Opisy przypadków przedstawionych w raporcie Besouw 2011 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Charakterystyka pacjentów i szczegółów działań niepożądanych

Pacjent	Dawka cysteaminy	Zdarzenia niepożądane	Badanie kontrolne
1	120 mg/kg* 2,9 g/m	– Zmiany skórne pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci (P i L)	– Ustąpienie objawów po redukcji dawki
2	90 mg/kg** 2,4 g/m ²	– Zaburzenia czuciowo-ruchowe (ciężka astenia, deficyt uwagi, zaburzenia osobowości) – Bóle nóg i stawów (osłabienie mięśni, trudności z chodzeniem), obustronna koślawość kolan, skolioza – Zmiany skórne pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci (P i L)	– Nawrót zmian skórnych po chirurgicznym usunięciu bez redukcji dawki
3	71 mg/kg^ 2,2 g/m ²	– Zmiany skórne pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci	– Ustąpienie objawów neurologicznych po redukcji dawki – Częściowe ustąpienie bólu kończyn dolnych i stawów po redukcji dawki, utrzymująca się obustronna koślawość kolana
4	56 mg/kg* 1,7 g/m ²	– Łagodne rozstępy skóry (uda, brzuch) – Miękkie, poduszkwate zmiany na lewym łokciu	– Ustąpienie objawów po redukcji dawki
5	48 mg/kg* 1,3 g/m ²	– Zmiany skórne pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci – Ból nóg i stawów, ciężka osteoporoza	– Ustąpienie objawów po redukcji dawki – Uporczywy ból nóg i stawów
6	59 mg/kg* 1,2 g/m ²	– Zmiany o charakterze sińców w okolicach łokci, zwiększone rozciągnięcie skóry	– Ustąpienie objawów po redukcji dawki

* pacjenci leczeni dwuwiniem cysteaminy; **pacjenci leczeni chlorowodorkiem cysteaminy; ^ pacjenci leczeni cystaminą
P – prawy, L – lewy

U wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie zmian skórnych pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci. U 2 pacjentów obserwowano rozstępy na skórze kończyn górnych i brzucha, u 2 bóle kostno-mięśniowe

oraz u jednego pacjenta objawy neurologiczne. Należy zwrócić uwagę, iż u trzech z 6 pacjentów, przekroczone maksymalną rekomendowaną dawkę cysteaminy wynoszącą 1,95 g/m²/dobę. W przypadku pozostałych pacjentów dawka cysteaminy zawierała się w rekomendowanym zakresie mieszczącym się między 1,2 a 1,7 g/m²/dobę. Redukcja dawki cysteaminy prowadziła do ustąpienia objawów. W przypadku wystąpienia zmian skórnych opisywanych w raporcie autorzy zalecają redukcję dawki cysteaminy o 25%. U pacjentów z nagłym początkiem objawów nerwowo-mięśniowych zaleca się przerwanie podawania cysteaminy do czasu ustąpienia objawów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków

Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w 3 publikacjach: DaSilva 1985, Reznik 1991 i Midley 2011. Nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem cysteaminy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę. Tym zmianom skórny towarzyszyła proliferacja naczyniowa, rozstępy skórne oraz zmiany kostne. Z tego względu zaleca się regularne badanie skóry oraz rozważenie, w razie wskazań, wykonania badań rentgenowskich kości. Należy także zalecić pacjentowi lub jego opiekunom samokontrolę skóry. W przypadku wystąpienia podobnych zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki preparatu Cystagon.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę. Zalecana jest regularna kontrola morfologii krwi.

Stwierdzano występowanie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W niektórych przypadkach w badaniach histologicznych stwierdzano błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki i zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na preparat.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 10 lutego 2021 r. odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Cystagon. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Cystagon wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 10.02.2021 r.)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	21
Zaburzenia serca	18
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	10
Zaburzenie słuchu	1
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia oka	199
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	323
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	216
Zaburzenia wątrobowe	2
Zaburzenia układu immunologicznego	19
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	103
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	197
Nieprawidłowe wyniki badań	106
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	56
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25
Choroby nowotworowe	16
Zaburzenia układu nerwowego	102
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Problemy związane z produktem	31
Zaburzenia psychiczne	28
Zaburzenia nerek i układu moczowego	64
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	35
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	87
Sytuacje społeczne	8
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	86
Zaburzenia naczyniowe	14
Łącznie	1 783

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 10.02.2021 r.)

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Cystagon, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z rejestru działań niepożądanych PSUR (ang. Periodic Safety Update Report)

Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę bezpieczeństwa w oparciu o Okresowy Raport o Bezpieczeństwie PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) udostępniony przez firmę Recordati Polska sp.z o.o. Raport zawiera opis działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cystagon w okresie od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku. Liczbę pacjentów leczonych lekiem Cystagon w powyższym okresie oszacowano na 760. Otrzymano 39 indywidualnych raportów na temat bezpieczeństwa (ICSR, ang. Individual Case Safety Report), z których 17 zakwalifikowano jako ciężkie (ang. serious), a 22 jako inne niż ciężkie (ang. non-serious). Łącznie odnotowano 73 działania niepożądane (33 poważne, 40 inne niż poważne).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (21 zgłoszeń) z czego najczęściej odnotowano wymioty (n=8) i biegunkę (n=6), zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji (12 zgłoszeń) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (9 zgłoszeń).

W okresie sprawozdawczym 2 pacjentów przyjmujących dwuwinian cysteaminy zmarło, uznano jednak, że zgony nie były związane z leczeniem cysteaminą.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa cysteaminy w leczeniu wczesnodziecięcej cystynozy nefropatycznej.

Wyniki analizy klinicznej opierają się na badaniach ujętych w analizach wnioskodawcy z 2013 r. i AWA z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dot. objęcia refundacją leku Cystagon w populacji pacjentów z postacią wczesnodziecięcą cystynozy nefropatycznej oraz raporcie Agencji nr OT.422.43.2018 dot. finansowania produktu leczniczego Cystagon w ramach RDTL. Na potrzeby obecnej AWA wnioskodawca przeprowadził aktualizację wyszukiwania, podczas którego nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono tym samym abstrakt Clark 1992 opisujący wyniki badania randomizowanego analizującego wpływ dwóch dawek (1,30 g/m²/dobę i 1,95 g/m²/dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną, 9 nierandomizowanych badań klinicznych oraz 5 opisów przypadków.

Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi w zaprezentowanych badaniach były m.in.: klirens kreatyniny, parametr wzrostu, poziom cystyny w leukocytach oraz zgony. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono związku surogatów z punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym.

Wystąpienie zgonów oceniano w 6 badaniach. Wśród przyczyn nie wskazywano powikłań terapii z zastosowaniem leku Cystagon. W badaniu Gahl 1987 Podczas trwania badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 zgony. Jednocześnie

w badaniu Bordin-Sartorius 2011 odnotowano IS wpływ leczenia cysteaminą (brak określenia substancji czynnej) na zmniejszenie odsetka zgonów, o ile leczenie rozpoczęto przed 5. r.ż. ($p < 0,001$).

W badaniu RCT Clark 1992 nie oceniano częstości występowania istotnych klinicznie punktów końcowych. Wykazano natomiast, że zastosowanie CYS utrzymuje średni klirens kreatyniny i normalne tempo wzrostu na stałym poziomie podczas 2-letniej terapii. Wyniki w zakresie utrzymania średniego klirensu kreatyniny znajdują potwierdzenie w badaniach z niższych poziomów dowodów naukowych – w badaniu Markello 1993 oraz Gahl 1987. Ponadto w badaniach Greco 2010, Theodoropoulos 1993, Brodin-Sartorius 2011 wykazano również, iż wczesne rozpoczęcie leczenia cysteaminą przy wysokim *compliance* opóźnia wystąpienie niewydolności nerek. Natomiast w zakresie utrzymania średniego tempa wzrostu wyniki uzyskane w RCT znalazły potwierdzenie w doniesieniach: Gahl 1987, van't Hoff 1995, Greco 2010, Kimonis 1995.

Dodatkowo w badaniach Markello 1993, Gahl 1987 i Vaisbich 2010 zaobserwowano, iż zastosowanie cysteaminy prowadziło do obniżenia poziomu cystyny w leukocytach. Natomiast w badaniu Van't Hoff 1995 nie wykazano IS różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny przed przystąpieniem do badania, a wynikiem po jego zakończeniu.

Wyniki analizy wskazały również, iż częstość występowania zaburzeń pozanerkowych związanych z chorobą, w tym cukrzyca, miopatii i niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z wiekiem pacjentów (Greco 2010) i jest najwyższe w okresach nieleczenia cysteaminą (Gahl 2007).

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań włączonych do analizy były zbieżne z informacjami dot. bezpieczeństwa zawartymi w ChPL i rejestrze PSUR. Najczęstszymi przyczynami rezygnacji pacjentów z badań był brak *compliance* i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Z uwagi na fakt, iż odnotowano przypadki wystąpienia schorzenia podobnego do zespołu Ehlersa-Danlosa w obrębie łokci, zaleca się zredukowanie dawki cysteaminy w przypadku pojawienia się u pacjentów nietypowych zmian skórnych.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej. Badania włączone do AKL wnioskodawcy charakteryzują się niską jakością. Badanie randomizowane Clark 1992 włączone do analizy jest badaniem opublikowanym jedynie w formie abstraktu, co nie pozwala na weryfikację danych w nim przedstawionych oraz ocenę jakości badania. Należy zaznaczyć, iż w badaniu tym pacjenci stosowali cysteaminę zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Brak jest zatem badań typu head to head, w których oceniano efektywność kliniczną cysteaminy z inną opcją terapeutyczną. Należy mieć jednak na uwadze, iż ze względu na rzadki charakter schorzenia bardzo utrudnione jest przeprowadzenie badań randomizowanych na dużej próbie pacjentów.

Jednocześnie ze względu na niską jakość badań nierandomizowanych nie był możliwy szczegółowy opis ich metodyki i tabelaryczne przedstawienie wyników. W trzech badaniach autorzy publikacji nie podali informacji w zakresie formy chemicznej podawanej cysteaminy, w tym w dwóch publikacjach nie przedstawiono dawki podawanego leku.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Cystagon (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) w leczeniu osób dorosłych i dzieci z cystynozą nefropatyczną w ramach ponownie uruchomionego programu lekowego: „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Cystagon w dawce 150 mg stosowany w ramach proponowanego programu lekowego tj. „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”

Komparator:

- Cystagon w dawce 150 mg stosowany w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL)

Perspektywa

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania leku Cystagon w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę kosztów stosowania produktu Cystagon w zależności od przyjętego sposobu finansowania, tj. w ramach programu lekowego vs. procedura RDTL. W modelu uwzględniono koszty różniące, w tym koszty leku oraz diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, jak i w ramach RDTL. Model został dostarczony w postaci arkusza MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Z uwagi na fakt, iż rozważany problem decyzyjny dotyczy stosowania produktu Cystagon w zależności od przyjętego sposobu finansowania, tj. w ramach programu lekowego vs. procedury RDTL przyjęto założenie o takiej samej efektywności klinicznej ocenianej technologii i komparatora.

Dane kosztowe

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Cystagon w zależności od sposobu finansowania
- Koszt diagnostyki i monitorowania w proponowanym programie lekowym
- Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Cystagon

Koszty ocenianej interwencji i komparatora

- Cystagon w ramach programu lekowego

W związku z wnioskowaniem o refundację leku Cystagon w ramach programu lekowego, koszty pozostają takie same z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

- Cystagon w ramach RDTL

Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę cena produktu Cystagon w ramach RDTL jest tożsama z ceną hurtową obowiązującą w ramach uprzednio obowiązującego programu lekowego (B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0) dostępnego do czerwca 2018 roku).

Szczegółowe informacje dotyczące proponowanych cen zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty produktu Cystagon

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania	WDŚ [PLN]
CYS w ramach programu lekowego					
Cystagon 150 mg, 100 kaps.	1 150,00	1 242,00	1 304,10	1 304,10	0,00
CYS w ramach RDTL					
Cystagon 150 mg, 100 kaps.	1 150,00	1 242,00	1 304,10	-	-

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto

Niezależnie od sposobu finansowania przyjęto ten sam schemat dawkowania cysteaminy, zgodny z treścią proponowanego programu lekowego.

Średni roczny koszt terapii lekiem Cystagon finansowanym w ramach RDTL, a także w ramach proponowanego programu lekowego wynosi 34 309,13 PLN. Został on oszacowany w analizie wnioskodawcy na podstawie ceny hurtowej leku obowiązującej do czerwca 2018 r. (cena tożsama z obecnie wnioskowaną), danych NFZ dotyczących liczby osób leczonych w ramach programu lekowego w 2017 r. oraz liczby zrefundowanych w tym czasie opakowań leku w dawce 150 mg.

Koszty diagnostyki i monitorowania

- Cystagon w ramach programu lekowego

W analizie wnioskodawcy założono, iż koszt diagnostyki będzie tożsamy z ryczałtem dla programu B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0) z 2018 r. i wyniesie 4 056,00 PLN rocznie.

- Cystagon w ramach RDTL

Z związku z faktem, iż w celu każdorazowego przedłużenia leczenia w ramach RDTL na kolejne 3 miesiące niezbędne jest potwierdzenie skuteczności leczenia, założono konieczność wykonania części badań opisanych w obowiązującym wcześniej programie lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. W związku z powyższym, wnioskodawca przyjął roczny kosztu monitorowania terapii produktem Cystagon w ramach RDTL na poziomie 8 112,00 PLN.

Zestawienie uwzględnionych danych kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Koszty diagnostyki i monitorowania uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]	Źródło
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	4 056,00 PLN w programie lekowym	Dane NFZ dotyczące programu lekowego B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0) obowiązującego do 06.2018 r., założenia wnioskodawcy
	8 112,00 PLN w ramach RDTL	

Skróty: CZN – cena zbytu netto; RDTL – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowej

Compliance

Założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (tj. compliance na poziomie 100%).

Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż w analizie przyjęto roczny horyzont czasowy nie zastosowano dyskontowania kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy CMA dla porównania stosowania produktu Cystagon w ramach programu lekowego (CYS - PL) vs. procedury RDTL (CYS - RDTL), perspektywa NFZ

Parametr	CYS – PL	CYS – RDTL
CYS - PL vs CYS – RDTL		
Koszt produktu Cystagon [PLN]	34 309,13	34 309,13
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	8 112,00
Koszt całkowity	38 365,13	42 421,13
Koszt inkrementalny [PLN]	-4 056,00	

Skróty: CYS – PL – produkt Cystagon stosowany w ramach procedury RDTL; CYS – RDTL – produkt Cystagon finansowany w ramach procedury RDTL

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, iż stosowanie produktu leczniczego Cystagon w leczeniu wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej w ramach programu lekowego w porównaniu z procedurą RDTL, w horyzoncie rocznym generuje obniżenie kosztów płatnika publicznego o 4 056 PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie minimalizacji kosztów wnioskodawca wyznaczył cenę zbytu netto produktu Cystagon, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN wynoszącą 1 285,95 PLN.

Ze względu na brak aktywnego, finansowanego ze środków publicznych komparatora dla Cystagonu stosowanego w leczeniu cystynozy nefropatycznej, zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości testującą jeden scenariusz, uwzględniający brak różnic w koszcie monitorowania terapii w przypadku programu lekowego i RDTL.

Analiza wrażliwości wykazała, iż w przypadku zrównania kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach RDTL i w ramach programu lekowego zmiana sposobu finansowania terapii nie wpływa na zmianę kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

Wyznaczona cena zbytu netto produktu Cystagon, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN jest w tej sytuacji równa cenie wnioskowanej.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania stosowania produktu Cystagon w ramach programu lekowego (CYS - PL) vs. procedury RDTL (CYS - RDTL), perspektywa NFZ

Parametr	CYS – PL	CYS – RDTL
Wariant podstawowy		
Koszt inkrementalny [PLN]	-4 056,00	
Analiza wrażliwości		
Koszt produktu Cystagon [PLN]	34 309,13	34 309,13
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	4 056,00
Koszt całkowity	38 365,13	38 365,13
Koszt inkrementalny [PLN]	0,00	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Wnioskodawca wprowadził zdefiniował PICO. Niemniej obrany w analizie komparator należy uznać za niewłaściwy, co zostało szczegółowo omówione w rozdziale 3.6.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przekazał analizy uwzględniające jedynie refundację prezentacji leku Cystagon o mocy 150 mg, co jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię z zastosowaniem produktu Cystagon stosowanego w ramach RDTL. Podejście takie jest nieuzasadnione. Należy zauważyć, iż w przypadku, gdy dla leku ocenianego w ramach RDTL następnie przedłożony jest wniosek o objęcie refundacją, bez względu na późniejszą decyzję administracyjną MZ, lek nie będzie mógł być dłużej stosowany w ramach RDTL. W związku z powyższym wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej jako komparator powinien rozpatrzyć BSC i ewentualnie Cystagon finansowany ze środków własnych pacjentów. Komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej byłyby zgodne z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił porównanie kosztów dostępu do produktu Cystagon w ramach dwóch sposobów finansowania. W związku z powyższymi wynikami analizy klinicznej nie zostały zaimplementowane do analizy ekonomicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy, który w przypadku porównania obejmującego jedynie sposób finansowania analizowanej technologii, nie ma wpływu na wynik końcowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	n.d.	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	n.d.	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której uwzględnił jedynie brak różnic w koszcie monitorowania leczenia w przypadku programu lekowego i RDTL.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy ekonomicznej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ograniczenia modelu wynikają z nieuzasadnionego, zdaniem analityków Agencji, przyjęcia jako komparator dla wnioskowanej technologii produktu Cystagon stosowanego w ramach RDTL.
- Wnioskodawca przyjął, iż koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL są dwukrotnie wyższe od analogicznych kosztów w programie lekowym. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanych z wykonaniem programu. Powyższe wpływa na różnice w kosztach pomiędzy terapią wnioskowaną a komparatorem na niekorzyść terapii prowadzonej w ramach RDTL.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż *zgodnie z aktualną rekomendacją NFZ w zakresie programów lekowych, m.in: dopuszczono wydawanie leków pacjentom na okres 6-miesięcznej terapii, na podstawie indywidualnej oceny lekarza prowadzącego leczenie, ograniczono wizyty ambulatoryjne do niezbędnego minimum (ewentualnie konsultacja telefoniczna).*

Należy podkreślić, iż Komunikat NFZ dotyczy realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne – programy lekowe oraz Leczenie szpitalne – chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, w związku z powyższym przepisy te należy traktować jako przejściowe. Co więcej należy zauważyć, iż program lekowy zakłada wizyty monitorujące co 3 mies. terapii, a ich celem nie jest jedynie wydanie leku, a szczegółowa ocena stanu pacjenta. Jednocześnie konieczność minimum raz na 3 miesiące uzyskania zgody na kontynuację leczenia w ramach RDTL nie wskazuje na obowiązek przeprowadzenia wszystkich badań dostępnych w ramach programu lekowego, a jedynie badań, które potwierdzą skuteczność terapii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych ograniczeń dotyczących danych wejściowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Dodatkowe ograniczenia dotyczące danych wejściowych przedstawiono powyżej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, polegającej na przetestowaniu wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości oraz przetestowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, porównując uzyskane wyniki z wynikami pochodzącymi z innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Do analizy włączono dwie publikacje Soohoo 1997 oraz Walczak 2013.

W publikacji Walczak 2013 przedstawiono wyniki wcześniejszej analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku dotyczącego leczenia cysteaminą w postaci doustnej ocenianego przez AOTMiT w 2014 r., w którym analizowaną terapię (dwie prezentacje leku Cystagon 50 i 150 mg) porównano z leczeniem zachowawczym i objawowym. Koszt zyskania dodatkowego roku życia przy wprowadzeniu leczenia preparatem Cystagon z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 96 016,81 PLN w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 r.ż. i 193 273,78 PLN w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 r.ż.

W publikacji Soohoo 1997 dokonano porównania scenariuszy, w których pacjenci z wczesnodziecięcą cystynozą nefropatyczną otrzymują cysteaminę przed wystąpieniem niewydolności nerek i nie otrzymują leczenia przed wystąpieniem niewydolności nerek. Analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu drzewa decyzyjnego. Analiza tablic przeżycia wykazała, iż mediana czasu przeżycia do niewydolności nerek wynosi 15 lat w przypadku wczesnego rozpoczęcia terapii z zastosowaniem cysteaminy, natomiast w przypadku braku rozpoczęcia leczenia cysteaminą pacjenci przeżywają 9,5 roku bez niewydolności nerek. Rozpoczęcie terapii cysteaminą przed wystąpieniem niewydolności nerek wpłynęło na redukcję kosztów leczenia pacjentów w horyzoncie dożywotnim o \$4 tys. (14 846,8 PLN wg kursu NBP z 23.02.2021 r.). Oszczędności były wynikiem opóźnienia rozpoczęcia konieczności przeprowadzenia transplantacji i dializoterapii.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż „walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie została przeprowadzona z uwagi na charakter rozważanego problemu decyzyjnego”.

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 1.4 i 2.1.2 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, niemniej zaważyć należy, iż badania przedstawione w ramach walidacji konwergencji zostały opisane w analizie wnioskodawcy w sposób szczątkowy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na dostęp do wyników analizy ekonomicznej ocenionej w 2014 r., w której jako komparator obrano BSC, odstąpiono od obliczeń własnych, natomiast zdecydowano o przedstawieniu wyników ówczesnej analizy w ramach komentarza Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon w leczeniu wczesnodziecięcej cystynozy nefropatycznej w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów dla porównania z obranym komparatorem – lekiem Cystagon stosowanym w ramach RDTL.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy uwzględnieniu zaproponowanej CZN, finansowanie terapii produktem Cystagon jest tańsze niż stosowanie produktu Cystagon w ramach RDTL. Oszczędności po stronie wnioskowanego sposobu finansowania terapii wynikają z podwójnego naliczenia kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia w przypadku przyjmowania leku w ramach RDTL w porównaniu z programem.

W ocenie analityków Agencji, terapia produktem Cystagon stosowanym w ramach RDTL nie może stanowić technologii alternatywnej dla produktu Cystagon stosowanego w ramach programu lekowego. Podkreślić należy, iż w przypadku zarówno pozytywnej, jak i negatywnej decyzji administracyjnej MZ w zakresie refundacji omawianego leku, lek nie będzie już dostępny w ramach RDTL. Stąd jako prawidłowy komparator należałoby przyjąć najlepszą terapię wspomagającą (komparator zgodny z proponowanym przez Agencję w analizie klinicznej) oraz ewentualnie jako komparator dodatkowy Cystagon finansowany ze środków własnych pacjentów.

Porównanie z leczeniem zachowawczym i objawowym zostało przeprowadzone w analizie ekonomicznej dostarczonej wraz z wnioskiem w 2013 r. (analizy zaktualizowane w 2012 r.). Analiza kosztów-efektywności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym (50-letni horyzont). Należy mieć jednak na uwadze, iż poprzednie analizy dotyczyły dwóch prezentacji leku Cystagon (50 mg i 150 mg).

W analizie wykazano wówczas, że uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania terapii produktem leczniczym Cystagon w porównaniu z leczeniem wyłącznie zachowawczym i objawowym wiąże się ze wzrostem ICER:

- w populacji osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2. roku życia:
 - z perspektywy NFZ – ██████████ PLN/LYG
 - z perspektywy NFZ + pacjent – 95 337,35 PLN/LYG
- w populacji osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2. roku życia, do wystąpienia skrajnej niewydolności nerek:
 - z perspektywy NFZ: ██████████ PLN/LYG
 - z perspektywy NFZ + pacjent: 33 317,10 PLN/LYG
- w populacji osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2. roku życia:
 - z perspektywy NFZ: ██████████ PLN/LYG
 - z perspektywy NFZ + pacjent: ██████████ PLN/LYG
- w populacji osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2. roku życia, do wystąpienia skrajnej niewydolności nerek:
 - z perspektywy NFZ: ██████████ PLN/LYG
 - z perspektywy NFZ + pacjent: ██████████ PLN/LYG.

Oszacowane w ramach analiz z 2013 r. ceny progowe zbytu netto (przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN) były ██████████ od wnioskowanych cen zbytu netto w przypadku porównania leczenia cysteamina rozpoczętego przed ukończeniem 2. r.ż. (██████████) z leczeniem zachowawczym i objawowym i ██████████ od wnioskowanych cen zbytu netto w przypadku oceny terapii rozpoczętej po ukończeniu 2. r.ż. (██████████). W przypadku uwzględnienia aktualnego progu opłacalności, wynoszącego 155 514 PLN, progowe ceny zbytu netto zarówno w przypadku oceny terapii rozpoczętej przed 2. r.ż., jak i po ukończeniu 2. r.ż. są ██████████ od ceny wnioskowanej (odpowiednio: ██████████).

Ze względu na brak aktywnego, finansowanego ze środków publicznych komparatora dla Cystagonu stosowanego w leczeniu cystynozy nefropatycznej w 2013 r. nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Cystagon (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

Perspektywa

Ze względu na fakt, iż w ramach programu lekowego pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono, iż wszyscy pacjenci z analizowanej populacji stosują obecnie Cystagon, który jest refundowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Powołano się na pozytywną decyzję Prezesa AOTMiT (opinia nr 47/2018) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystagon (merkaptamina), we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej.

W scenariuszu nowym, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego, wszyscy pacjenci z populacji docelowej (stosujący obecnie lek Cystagon w ramach RDTL) będą kontynuowali terapię w ramach programu lekowego już w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych – minimalny i maksymalny.

Instrument podziału ryzyka

W ramach przedłożonych analiz wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. W ramach scenariusza minimalnego wnioskodawca przyjął, że roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach RDTL jest tożsamy z istniejącym, do czerwca 2018 roku, ryczałtem rocznym w programie lekowym dla produktu Cystagon. W ramach scenariusza maksymalnego przyjęto, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 11 osób (wszystkie osoby ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną w Polsce (dane dot. okresu do stycznia 2021 r.) zdecydują się na leczenie we wnioskowanym programie lekowym).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Obecnie terapia produktem Cystagon finansowana jest w ramach RDTL.

W przesłanych uzupełnieniach do analiz wnioskodawca wskazał, iż do oszacowania populacji docelowej wykorzystał dane dot. liczby pacjentów z rozpoznaną cystynozą nefropatyczną w Polsce, którzy są aktualnie leczeni produktem lekowym Cystagon finansowanym w ramach RDTL. Zgodnie z przekazaną informacją jest to 10 pacjentów. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci aktualnie leczeni spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego i zgłaszają chęć otrzymania aktywnego leczenia produktem Cystagon.

W związku z powyższym w ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył, że wszyscy chorzy (10 osób – 100%) z populacji docelowej otrzymują terapię produktem Cystagon w ramach RDTL. W scenariuszu nowym założono natomiast, że wszyscy pacjenci stosujący dotychczas lek Cystagon w ramach RDTL będą kontynuowali terapię w ramach programu lekowego (udział rynku będzie wynosił 100%).

Dodano również, że dotychczas (do stycznia 2021 r.) zdiagnozowanych pacjentów z cystynozą nefropatyczną w Polsce jest 12, z czego jedna osoba zmarła oraz jedna pacjentka odmawia leczenia aktywnego zarówno ocenianym produktem, jak i lekami immunosupresyjnymi (u pacjentki wykonano przeszczep nerki).

W wariantcie maksymalnym przyjęto, że 11 pacjentów, byłoby włączonych do proponowanego programu lekowego – uwzględniono pacjentkę, która aktualnie odmawia leczenia.

Compliance

Wnioskodawca przyjął współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Schemat dawkowania produktu Cystagon przyjęto zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Koszty

Szczegółowe koszty produktu leczniczego Cystagon oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia Cystagonem w zależności od sposobu finansowania (w ramach RDTL lub wnioskowanego programu lekowego) zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Grupa limitowa

Przyjmując, że brak jest produktu posiadającego tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku. Produkt miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji rozpoczynającej leczenie lekiem Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi 10 pacjentów w 1. roku oraz w 2. roku analizy.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	11	11
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	10	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10 (10 – 11)	10 (10 – 11)

*w uzupełnieniach przesłanych przez wnioskodawcę, wskazano iż w styczniu 2021 r. spośród wszystkich dotychczas zdiagnozowanych 12 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w Polsce leczonych jest dokładnie 10 osób. Jedna osoba zmarła, natomiast kolejna pacjentka odmawia leczenia aktywnego zarówno rozważanym produktem, jak i lekami immunosupresyjnymi (wykonano przeszczep nerki u wskazanej pacjentki)

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika publicznego ulegną zmniejszeniu o 40 560 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Cystagon	343 091	343 091
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia*	81 120	81 120
Koszty sumaryczne	424 211	424 211
Scenariusz nowy		
Koszty leku Cystagon	343 091	343 091
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia**	40 560	40 560
Koszty sumaryczne	383 651	383 651
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Cystagon	0	0
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	-40 560	-40 560
Koszty sumaryczne	-40 560	-40 560

* koszty przy finansowaniu Cystagonu w ramach RDTL; ** koszty przy finansowaniu Cystagonu w ramach wnioskowanego programu lekowego

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	TAK	Oszacowania liczebności populacji, w której Cystagon będzie stosowany zostały oparte głównie na danych dotyczących aktualnego (styczeń 2021 r.) stosowania produktu Cystagon w ramach RDTL, w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną (dane uzyskane od wnioskodawcy). Wnioskodawca zaznaczył również, iż <i>uwzględniając informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia cystynozy, jak również opinię eksperta, istniejąca praktyka w leczeniu cystynozy nefropatycznej opiera się na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym wraz z leczeniem aktywnym cysteaminą doustną, która jest refundowana w ramach RDTL.</i> Zgodnie z danymi uzyskanymi przez analityków Agencji od ekspertów klinicznych oraz danymi przedstawionymi w raporcie AOTMiT nr OT.422.43.2018 na podstawie danych POLtube, w Polsce jest 13-14 chorych ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną, w tym 11-12 z postacią wczesnodziecięcą i 2 z postacią młodzieńczą. W związku z powyższym należy stwierdzić, iż dane przedstawione przez wnioskodawcę w tym zakresie są prawidłowe.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	NIE	Założenia dotyczące kosztów związanych z prowadzeniem programu zostały zaczerpnięte z Zarządzenia NFZ z 2017 r. Biorąc pod uwagę zmiany w zakresie wartości punktowej poszczególnych świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych na przestrzeni lat, wycena świadczeń może ulec zmianie. Niemniej biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy dotyczące kosztów diagnostyki i monitorowania w przypadku finansowania terapii w ramach RDTL i programu lekowego (koszty monitorowania w ramach RDTL są 2 krotnie wyższe od kosztów ponoszonych w ramach programu lekowego), ich zmiana nie wpływa na wnioskowanie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że finansowanie produktu Cystagon w ramach RDTL zostanie całkowicie zastąpione refundacją w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskodawca podkreślił również, że w chwili obecnej leczenie cysteaminą pozostaje jedyną dostępną opcją terapii. Należy jednak zauważyć, iż bez względu na decyzję MZ o odmowie lub zgodzie na objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, w odniesieniu do danej substancji czynnej w danym wskazaniu, lek nie będzie już finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Tym samym scenariuszem istniejącym (który stanowi prognozę na przyszłość w przypadku decyzji negatywnej w sprawie objęcia refundacją produktu Cystagon) w rozpatrywanej sytuacji jest brak refundacji produktu Cystagon i ewentualnie jego finansowanie ze środków własnych pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach AKL wnioskodawca przyjął brak komparatora. Natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Cystagon stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskowany lek jest obecnie refundowany w ramach RDTL. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od wnioskodawcy w styczniu 2021 r. wszystkich zdiagnozowanych w Polsce pacjentów z cystynozą neuropatyczną było 11, z czego 10 było aktywnie leczonych lekiem Cystagon w ramach RDTL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjentów w ramach wnioskowanego programu lekowego. Podstawę limitu stanowiłby wnioskowany lek Cystagon w dawce 150 mg. Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje włączenie produktu Cystagon do nowej grupy limitowej, wskazując, że <i>brak jest produktu posiadającego tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.</i> Ponadto lek do czerwca 2018 r. był refundowany w ramach oddzielnej grupy limitowej 1084,1. Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanego leku do oddzielnej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów wejściowych, tj. liczności pacjentów oraz kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy; POLtube – Rejestr polskich pacjentów z wrodzonym tubulopatiami prowadzony pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologii

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych ograniczeń.

Ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- nie ma możliwości oceny, czy uwzględnione w analizie koszty diagnostyki i monitorowania leczenia odzwierciedlają realne koszty ponoszone na leczenie produktem Cystagon 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. Wnioskodawca w modelu uwzględnił podwójny roczny koszt diagnostyki w nieistniejącym już programie lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0). Należy podkreślić, iż uwzględniając zapisy programu lekowego u pacjentów wykonuje się szczegółowe badania co 3 miesiące, jest to taki sam interwał czasowy jak w przypadku przedłużenia leczenia w ramach RDTL. Wnioskodawca nie wskazał dodatkowo jakie dokładnie badania są wykonywane w przypadku przedłożenia po raz pierwszy i kolejny wniosku o RDTL.

Z jednej strony można przyjąć, iż powyższe założenie stanowi uproszczenie kwestii kosztów ponoszonych na diagnostykę pacjentów, z drugiej jednak strony umożliwiło wnioskodawcy wskazanie dodatkowych kosztów ponoszonych na diagnostykę w przypadku terapii lekiem Cystagon w ramach RDTL. Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo analizę wrażliwości, w której roczny koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem leczniczym Cystagon w ramach RDTL i wnioskowanego programu lekowego są takie same i wynoszą 4 056 PLN. Nie uwzględnił jednak możliwości ponoszenia niższych kosztów w przypadku stosowania leku w ramach RDTL.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych, w których testowano wpływ przyjęcia alternatywnych założeń na uzyskane wyniki. Przetestowano wariant minimalny dotyczący przyjęcia kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia pacjenta w programie lekowym oraz w ramach RDTL na takim samym poziomie tj. 4 056 PLN na rok oraz wariant maksymalny dotyczący przyjęcia maksymalnej liczebności populacji docelowej na poziomie 11 osób w skali roku.

Wariant minimalny analizy wiąże się z brakiem dodatkowych kosztów lub oszczędności wynikających z objęcia refundacją leku Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego dla budżetu płatnika publicznego.

Przyjmując liczebność populacji docelowej wynoszącą 11 pacjentów wyniki analizy wskazują na oszczędności dla płatnika na poziomie 44 616 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Szczegółowy opis oraz wyniki uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy	I rok [PLN]	% Zmiana vs analiza podst.	II rok [PLN]	Zmiana vs analiza podst.
Analiza podstawowa	-40 560	-	-40 560	-
Wariant minimalny – taki sam koszt diagnostyki leczenia w ramach RDTL i wnioskowanego programu lekowego	0	-100%	0	-100%
Wariant maksymalny - liczebność populacji docelowej wynosząca <u>11 osób</u> w skali roku	-44 616	10%	-44 616	10%

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji uznali przyjęcie w scenariuszu istniejącym refundacji leku Cystagon w ramach RDTL jako niezasadne, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne zakładające brak refundacji leku Cystagon w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).

W scenariuszu istniejącym obliczono wartość rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na świadczenia zdrowotne związane z monitorowaniem i kontrolą leczenia cystynozy, opierając się na założeniach przyjętych przez wnioskodawcę w AWA nr: AOTM-DS-4351-10/2013 dla leku Cystagon. Częstość wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty nefrologa przyjęto na 4 wizyty rocznie, a u lekarza okulisty średnio na 2 wizyty rocznie.

Założono, iż w ramach wizyty w poradni okulistyki zostanie rozliczone świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach tej wizyty wykonywane jest tylko jedno badanie z listy W6 Badania dodatkowe - grupa 5 (procedura nieuwzględniana w procesie grupowania), badanie w lampie szczelinowej. Wizyty w poradni nefrologicznej zostaną rozliczone jako jedno świadczenie specjalistyczne 3-go typu, w ramach wizyty wykonane będą badania PTH, USG nerek oraz RTG nadgarstka/dłoni oraz trzy świadczenia specjalistyczne 2-go typu na rok.

Tabela 28. Koszt specjalistycznej porady lekarskiej – nefrologia i okulistyka

Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Zakres świadczenia	Wartość punktowa*	Średnia cena punktu**	Koszt świadczenia [PLN]	Średnia ilość wizyt w roku	Koszt roczny [PLN]
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	Świadczenia w zakresie nefrologii dla dzieci	125	1	126	1	126
	Świadczenia w zakresie nefrologii					
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Świadczenia w zakresie nefrologii dla dzieci	67	1	67	3	201
	Świadczenia w zakresie nefrologii					
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	Świadczenia w zakresie okulistyki dla dzieci	34	1,06	36,04	2	72,08
	Świadczenia w zakresie okulistyki					

*na podstawie załącznika 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

**Średnią cenę punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie nefrologii i okulistyki obliczono na podstawie danych NFZ o planach umów zawartych przez Mazowiecki oddziały NFZ na 2021 rok, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=07#>

Uwzględniając powyższe dane koszt monitorowania i kontroli (najlepsze leczenie wspomagające) leczenia cystynozy jednego pacjenta wynosi 399,08 PLN w skali roku.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, oszacowane przez Agencję, z uwzględnieniem BSC dla pacjentów nieleczonych Cystagonem w scenariuszu istniejącym, przy zachowaniu pozostałych założeń wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: oszacowania Agencji z uwzględnieniem BSC dla pacjentów nieleczonych Cystagonem

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Cystagon	0	0
Koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych BSC	3 991	3 991
Koszty sumaryczne	3 991	3 991
Scenariusz nowy		
Koszty leku Cystagon	343 091	343 091
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego	40 560	40 560
Koszty sumaryczne	383 651	383 651
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Cystagon	343 091	343 091
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	36 569	36 569
Koszty sumaryczne	379 660	379 660

Zakładając brak refundacji leku Cystagon w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym i przyjmując, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika publicznego wzrosną o 379 660 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Rozważono również scenariusz, w którym brak jest refundacji produktu Cystagon w ramach RDTL, a jego finansowanie ponoszone jest ze środków własnych pacjentów. Płatnik publiczny pokrywa jedynie koszt diagnostyki i monitorowania pacjenta. Koszt ten przy zachowaniu założeń wnioskodawcy wynosi 8 112 PLN i jest to podwójny roczny koszt diagnostyki w nieistniejącym już programie lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Zachowując pozostałe założenia przyjęte przez wnioskodawcę, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika publicznego wzrosną o 302 531 PLN w 1. i 2. roku refundacji (dane nieprzedstawione w tabeli).

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Cystagon (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

Produkt leczniczy Cystagon do czerwca 2018 r. był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”, którego kryteria kwalifikacji były identyczne z zapisami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przyjął zgodnie z uzyskanymi informacjami, iż wszyscy pacjenci z analizowanej populacji stosują obecnie Cystagon, który jest refundowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego wpłynie na powstanie oszczędności dla płatnika publicznego wynoszących 40 560 PLN w 1. i w 2. roku refundacji.

Analiza wrażliwości, w wariantach minimalnym tj. przy przyjęciu kosztu rocznego diagnostyki i monitorowania leczenia pacjenta w programie lekowym oraz w ramach RDTL na takim samym poziomie, wykazała brak dodatkowych kosztów lub oszczędności dla budżetu płatnika publicznego po objęciu refundacją leku Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego. W wariantach maksymalnym uwzględniającym liczebność populacji docelowej wynoszącą 11 pacjentów, wyniki analizy wskazują na wzrost oszczędności dla płatnika publicznego o 10% w 1. i 2. roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, iż nie ma możliwości oceny, czy uwzględnione w analizie koszty odzwierciedlają realne koszty ponoszone na diagnostykę i monitorowanie leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL. Wnioskodawca w modelu uwzględnił podwójny roczny koszt diagnostyki w nieistniejącym już programie lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Niemniej jednak nie wskazał jakie dokładnie badania są wykonywane w przypadku przedłożenia po raz pierwszy i kolejny wniosku o RDTL. Założenie wnioskodawcy może nie być zgodne z rzeczywistymi kosztami ponoszonymi obecnie na konsultacje i badania.

Analizy Agencji uznali że przyjęcie w scenariuszu istniejącym refundacji leku Cystagon w ramach RDTL jest niezasadne, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne zakładające brak refundacji leku Cystagon w ramach RDTL. W scenariuszu istniejącym, przyjęto iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Zakładając brak refundacji leku Cystagon w ramach RDTL w scenariuszu istniejącym i przyjmując, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC), w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika publicznego wzrosną o 379 660,20 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Tabela 30. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. dr hab. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś- Pstrusińska specjalista nefrologii dziecięcej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu
Kryteria kwalifikacji	<i>Brak uwag.</i>	<i>Nie zgłaszam.</i>	<i>Bez uwag.</i>
Określenie czasu leczenia w programie	<i>Brak uwag.</i>	<i>Nie zgłaszam.</i>	<i>Bez uwag.</i>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<i>Nie ma potrzeby konsultacji pulmonologicznej i dermatologicznej, gdyż ich wynik nie wpłynie na decyzje o leczeniu cysteaminą.</i>	<i>Nie wydaje się zasadna konsultacja dermatologiczna i pulmonologiczna.</i>	<i>Gazometria krwi tętniczkowej, a nie żyłnej. Pomiar ciśnienia tętniczego.</i>
Monitorowanie leczenia	<i>Jw.</i>	<i>Wydaje się zasadne rzadsze oznaczanie poziomu hemicytyny w leukocytach krwi obwodowej – co 180 zamiast co 90 dni. Nie wydaje się zasadne przeprowadzanie konsultacji pulmonologicznych.</i>	<i>2.1. Raz na 90 dni: gazometria krwi tętniczkowej, pomiar ciśnienia tętniczego. 2.2. Raz na 180 dni: USG jamy brzusznej.</i>
Kryteria wyłączenia z programu	<i>Brak uwag.</i>	<i>Nie zgłaszam.</i>	<i>Bez uwag.</i>

W porównaniu zapisów programu lekowego z ChPL Cystagon nie zidentyfikowano niezgodności.

W obecnym programie w porównaniu z programem obowiązującym do 2018 r. usunięto z badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia raz na 90 dni konieczność przeprowadzenia konsultacji dermatologicznej. Ponadto w ramach badań wykonywanych raz na 180 dni dodano konsultację okulistyczną (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym) – dotyczy pacjentów leczonych cysteaminą jedynie w postaci doustnej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: wczesnodziecięca postać 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 <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.01.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Cystagon, mercaptamine, mercaptamini hydrochloridum, cystamine*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Cystagon. Odnaleziono natomiast 4 pozytywne rekomendacje (AWMSG 2014, HAS 2016/2018, ZIN 2017, CADTH 2018) odnoszące się do produktu leczniczego Procysbi (merkaptamina), który zawiera tę samą substancję czynną co Cystagon (produkt leczniczy o natychmiastowym uwalnianiu), jednak może być on podawany rzadziej ze względu na opóźnione uwalnianie.

W rekomendacji CADTH 2018 wskazano, iż produkt leczniczy Cystagon nie jest już dostępny w Kanadzie, a dotąd stanowił standard leczenia cystynozy nefropatycznej. W rekomendacji ZIN 2017 podkreślono natomiast, iż Procysbi jest uznany za zamiennik dla leku Cystagon, który jest już refundowany w ramach Medicine Reimbursement System (GVS). W rekomendacji HAS 2016/2018 podano informację, iż lek Procysbi stanowi jedyną alternatywę dla leku Cystagon i charakteryzuje się nie gorszymi wynikami w zmniejszeniu poziomu cystyny w leukocytach, u pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Agencja AWMSG w stanowisku z 2014 r. zaznaczyła, że dopóki wnioskodawca nie złoży wniosku o refundację lub Agencja NICE nie dokona oceny technologii lekowej Procysbi, produkt ten nie może zostać refundowany przez National Health Service (NHS Wales) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 1 grudnia 2020 r., znak PLR.4600.669.2019.17.PB 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689 w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”.

Zaproponowana CZN leku Cystagon wynosi 1 150,00 PLN. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Cystagon, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Produkt leczniczy Cystagon podlegał ocenie Agencji dwukrotnie. W 2014 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej do stosowania w ramach programu lekowego. Rekomendacja Prezesa i Stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne w odniesieniu do objęcia refundacją dwóch prezentacji leku Cystagon o mocy 50 mg i 150 mg.

Następnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 24 czerwca 2014 r. produkt leczniczy Cystagon (2 prezentacje: 50 mg i 150 mg (kaps. twarde) lek Cystagon był refundowany ze środków publicznych od 1 lipca 2014 r. w ramach programu lekowego B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E.72.0)”. 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.

Problem zdrowotny

Cystynozą to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie. Wyróżnia się kilka odmian choroby: niemowlęca, młodzieńcza i łagodna. Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 mies. życia.

Cystynozą 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 cystynozą niemowlęca. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną (skutek proksymalnej utraty wodorowęglanów), hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego (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. Typowe objawy pozanerkowe to: uszkodzenie rogówki i siatkówstręt 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.

Według prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej „udokumentowano aktualnie 13 pacjentów w Polsce, ale wydaje się, że liczba jest większa jeśli weźmie się pod uwagę pacjentów dorosłych po przeszczepie nerek.”

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca, podobnie jak w analizie z 2014 r., nie przyjął komparatora w analizie klinicznej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż *dla cysteaminy, jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania i pozwoliłaby na porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo, powołując się na doniesienia naukowe, w chwili obecnej leczenie cysteamina pozostaje jedyną dostępną opcją terapii.* Analitycy Agencji przyjmują wyjaśnienia wnioskodawcy, wskazujące, iż cysteamina jest jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego pacjentów i większość pacjentów (10/11) w Polsce obecnie otrzymuje terapię produktem Cystagon w ramach RDTL. Niemniej podkreślić należy, iż zgodnie z Wytocznymi HTA podejściem właściwym w przypadku oceny pierwszej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności jest przyjęcie jako alternatywy terapii BSC.

Jednocześnie należy zauważyć brak spójności analiz pod względem wyboru komparatora, gdyż w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Cystagon stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z art. 47f ust. 3 w przypadku gdy została wydana rekomendacja o braku zasadności objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego lub została wydana decyzja MZ o odmowie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, w odniesieniu do danej substancji czynnej w danym wskazaniu lek nie jest finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie uzyskanie pozytywnej decyzji administracyjnej MZ w zakresie objęcia refundacją leku również niweluje możliwość dalszego finansowania danej technologii w ramach RDTL, gdyż wiązałoby się to z ryzykiem podwójnego finansowania. W związku z powyższym złożenie wniosku refundacyjnego, bez względu na ostateczną decyzję MZ, skutkuje brakiem finansowania produktu Cystagon w ramach RDTL. Tym samym przyjęcie produktu Cystagon stosowanego w ramach RDTL jako komparatora dla produktu Cystagon w AE i AWB jest nieuzasadnione.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w pełnym tekście. Do analizy włączono więc abstrakt Clark 1992 opisujący wyniki badania randomizowanego, 9 nierandomizowanych badań klinicznych oraz 5 opisów przypadków. Wyniki analizy klinicznej opierają się na badaniach ujętych w analizach wnioskodawcy z 2013 r. i AWA z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dot. objęcia refundacją leku Cystagon w populacji pacjentów z postacią wczesnodziecięcą cystynozy nefropatycznej oraz raporcie Agencji nr OT.422.43.2018 dot. finansowania produktu leczniczego Cystagon w ramach RDTL.

Ze względu na rzadki charakter schorzenia brak jest wysokiej jakości badań naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cysteaminy, co wpływa na ograniczenia analizy klinicznej.

Skuteczność

Wystąpienie zgonów oceniano w 6 badaniach. Wśród przyczyn nie wskazywano powikłań terapii z zastosowaniem leku Cystagon. W badaniu Gahl 1987 Podczas trwania badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 zgony. Jednocześnie w badaniu Bordin-Sartorius 2011 odnotowano IS wpływ leczenia cysteaminą (brak określenia substancji czynnej) na zmniejszenie odsetka zgonów, o ile leczenie rozpoczęto przed 5. r.ż. ($p < 0,001$).

W badaniu RCT Clark 1992 nie oceniano częstości występowania istotnych klinicznie punktów końcowych. Wykazano natomiast, że zastosowanie CYS utrzymuje średni klirens kreatyniny i normalne tempo wzrostu na stałym poziomie podczas 2-letniej terapii. Wyniki w zakresie utrzymania średniego klirensu kreatyniny znajdują potwierdzenie w badaniach z niższych poziomów dowodów naukowych – w badaniu Markello 1993 oraz Gahl 1987. Ponadto w badaniach Greco 2010, Theodoropoulos 1993, Brodin-Sartorius 2011 wykazano również, iż wczesne rozpoczęcie leczenia cysteaminą przy wysokim *compliance* opóźnia wystąpienie niewydolności nerek. Natomiast w zakresie utrzymania średniego tempa wzrostu wyniki uzyskane w RCT znalazły potwierdzenie w doniesieniach: Gahl 1987, van't Hoff 1995, Greco 2010, Kimonis 1995.

Dodatkowo w badaniach Markello 1993, Gahl 1987 i Vaisbich 2010 zaobserwowano, iż zastosowanie cysteaminy prowadziło do obniżenia poziomu cystyny w leukocytach. Natomiast w badaniu Van't Hoff 1995 nie wykazano IS różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny przed przystąpieniem do badania, a wynikiem po jego zakończeniu.

Wyniki analizy wskazały również, iż częstość występowania zaburzeń pozanerkowych związanych z chorobą, w tym cukrzycy, miopatii i niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z wiekiem pacjentów (Greco 2010) i jest najwyższe w okresach nieleczenia cysteaminą (Gahl 2007).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań włączonych do analizy były zbieżne z informacjami dot. bezpieczeństwa zawartymi w ChPL i rejestrze PSUR. Na podstawie ChPL Cystagon do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zaburzenia ze strony układu pokarmowego i nerwowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów względem Cytagonu stosowanego w ramach RDTL.

Zgodnie z wynikami analizy CMA finansowanie terapii produktem Cystagon jest tańsze niż stosowanie produktu Cystagon w ramach RDTL o ok. 4 tys. PLN. Oszczędności po stronie wnioskowanego sposobu finansowania

terapii wynikają z podwójnego naliczenia kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia w przypadku przyjmowania leku w ramach RDTL w porównaniu z programem. Cena zbytu netto produktu Cystagon, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN w perspektywie NFZ wyniosła 1 285,95 PLN i jest wyższa od wnioskowanej.

Ze względu na brak aktywnego, finansowanego ze środków publicznych komparatora dla Cystagonu stosowanego w leczeniu cystynozy nefropatycznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż wnioskodawca jako komparator przyjął terapię z zastosowaniem produktu Cystagon w ramach RDTL. Należy podkreślić, iż uwzględnienie w analizie jako komparatora leku Cystagon stosowanego w ramach RDTL stanowi założenie nieprawidłowe z formalnego punktu widzenia. W praktyce, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej może dojść do płynnego zastąpienia terapii stosowanej w ramach RDTL terapią prowadzoną w ramach programu lekowego, jednakże biorąc pod uwagę przepisy ustawy o świadczeniach w sytuacji podjęcia decyzji administracyjnej przez MZ, lek w ramach RDTL nie będzie już dostępny dla pacjentów. Stąd jako prawidłowy komparator należałoby przyjąć najlepszą terapię wspomagającą (komparator zgodny z proponowanym przez Agencję w analizie klinicznej) oraz ewentualnie jako komparator dodatkowy Cystagon finansowany ze środków własnych pacjentów.

Analizę kosztów-efektywności leku Cystagon (dwie prezentacje leku: 50 i 150 mg) względem leczenia zachowawczego i objawowego przeprowadzono w 2013 r. Wyniki analizy wykazały, iż stosowanie produktu Cystagon w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. W przypadku rozpoczęcia terapii przed ukończeniem 2 r.ż. terapia była opłacalna kosztowo, natomiast w przypadku jej rozpoczęcia u pacjentów po ukończeniu 2 r.ż. staje się ona

Oszacowane w ramach analiz z 2013 r. ceny progowe zbytu netto (przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN) były od wnioskowanych cen zbytu netto w przypadku porównania leczenia cysteaminą rozpoczętego przed ukończeniem 2. r.ż. () z leczeniem zachowawczym i objawowym i od wnioskowanych cen zbytu netto w przypadku oceny terapii rozpoczętej po ukończeniu 2. r.ż. () W przypadku uwzględnienia aktualnego progu opłacalności, wynoszącego 155 514 PLN, progowe ceny zbytu netto zarówno w przypadku oceny terapii rozpoczętej przed 2. r.ż., jak i po ukończeniu 2. r.ż. są od ceny wnioskowanej (odpowiednio:).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W scenariuszu nowym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto, iż produkt Cystagon stosowany w ramach programu lekowego przejmie rynek produktu Cystagon stosowanego w ramach RDTL.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Cystagon w ramach programu lekowego wydatki ulegną zmniejszeniu w perspektywie płatnika publicznego o 40 560 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Analiza wrażliwości, w wariantach minimalnym tj. przy przyjęciu kosztu rocznego diagnostyki i monitorowania leczenia pacjenta w programie lekowym oraz w ramach RDTL na takim samym poziomie, wykazała brak dodatkowych kosztów lub oszczędności dla budżetu płatnika publicznego po objęciu refundacją leku Cystagon w ramach wnioskowanego programu lekowego. W wariantach maksymalnym uwzględniającym liczebność populacji docelowej wynoszącą 11 pacjentów, wyniki analizy wskazują na wzrost oszczędności dla płatnika publicznego o 10% w 1. i 2. roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, iż nie ma możliwości oceny, czy uwzględnione w analizie koszty odzwierciedlają realne koszty ponoszone na diagnostykę i monitorowanie leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL. Wnioskodawca w modelu uwzględnił podwójny roczny koszt diagnostyki w nieistniejącym już programie lekowym „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0). Niemniej jednak nie wskazał jakie dokładnie badania są wykonywane w przypadku przedłożenia po raz pierwszy i kolejny wniosku o RDTL. Założenie wnioskodawcy może nie być zgodne z rzeczywistymi kosztami ponoszonymi obecnie na konsultacje i badania.

Analizy Agencji uznali że przyjęcie w scenariuszu istniejącym refundacji leku Cystagon w ramach RDTL jest niezasadne, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne zakładające m.in. brak refundacji leku Cystagon w ramach RDTL. W scenariuszu istniejącym, przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). W powyższym scenariuszu wydatki płatnika publicznego wzrosły o ok. 380 tys. PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach prac nad opracowaniem otrzymano uwagi do wnioskowanego programu lekowego od trzech ekspertów: Prof. Danuty Zwolińskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, Prof. Marii Zajączkowskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej i Prof. Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej – specjalisty nefrologii dziecięcej.

Wszyscy eksperci przedstawili uwagi do badań przy kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia. Prof. Danuta Zwolińska i Prof. Maria Zajączkowska wskazały na brak zasadności prowadzenia konsultacji pulmonologicznej i dermatologicznej, natomiast Prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska zasugerowała zastąpienie zapisu „gazometria krwi żyłnej” zapisem „gazometria krwi włosniczkowej” oraz dodanie pomiaru ciśnienia tętniczego (wykonanie tych badań ekspert zasugerowała również w ramach monitorowania leczenia raz na 90 dni).

W uwagach dotyczących monitorowania leczenia wskazano również na zasadność rzadszego oznaczania poziomu hemicystyny w leukocytach krwi obwodowej (co 180 dni) i przeprowadzania badania USG jamy brzusznej raz na 180 dni.

W obecnym programie w porównaniu z programem obowiązującym do 2018 r. usunięto z badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia raz na 90 dni konieczność przeprowadzenia konsultacji dermatologicznej. Ponadto w ramach badań wykonywanych raz na 180 dni dodano konsultację okulistyczną.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Cystagon. Odnaleziono natomiast 4 pozytywne rekomendacje (AWMSG 2014, HAS 2016/2018, ZIN 2017, CADTH 2018) odnoszące się do produktu leczniczego Procysbi (merkaptamina), który zawiera tę samą substancję czynną co Cystagon (produkt leczniczy o natychmiastowym uwalnianiu), jednak może być on podawany rzadziej ze względu na opóźnione uwalnianie.

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 wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analizy przedłożone wraz z wnioskiem były aktualne na dzień złożenia wniosku. Niemniej informacje o kosztach związanych z prowadzeniem programu zostały zaczerpnięte z Zarządzenia NFZ z 2017 r. Biorąc pod uwagę zmiany w zakresie wartości punktowej poszczególnych świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych na przestrzeni lat, zasadnym jest przedstawienie oszacowań uwzględniających zmianę kosztu rocznego ryczałtu w programie, chociażby w ramach analizy wrażliwości (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p>	NIE	Nie uzupełniono
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wnioskodawca nie przedstawił Analizy problemu decyzyjnego, z której jasno wynikałoby, jakie technologie medyczne zostały wybrane jako komparatory dla wnioskowanej technologii. W Analizie klinicznej wskazano natomiast, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego cysteamina jest jedyną substancją stosowaną w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną i nie istnieje żadna alternatywna terapia, która mogłaby stanowić opcjonalny sposób postępowania z chorymi i umożliwiłaby porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa leku. Natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Cystagon stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).</p> <p>Należy podkreślić, iż ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest indywidualnym postępowaniem dotyczącym sfinansowania leku ze środków publicznych dla konkretnego pacjenta, refundacja zaś jest rozwiązaniem systemowym dla określonej populacji. Jednocześnie z analizy wnioskodawcy wynika, iż w ramach RDTL Cystagon otrzymuje 5 pacjentów, natomiast do programu ma kwalifikować się 8 chorych. Z powyższego wynika, iż część populacji w chwili obecnej nie jest leczona, tym samym zasadnym jest uwzględnienie jako komparatora we wszystkich przekazanych analizach najlepszego leczenia wspomagającego.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, iż w chwili obecnej produkt Cystagon jest stosowany u 10 z 11 pacjentów (jeden pacjent odmówił leczenia)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W dokumentacji dołączonej do wniosku nie przedstawiano Analizy problemu decyzyjnego. Jednocześnie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT raport oceny technologii medycznej powinien oprócz analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniać także analizę problemu decyzyjnego zawierającą m.in. opis problemu zdrowotnego, opis ocenianej interwencji i komparatorów oraz opis aktualnej praktyki medycznej oparty o przegląd wytycznych klinicznych. Elementem analizy powinna być również informacja na temat wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Cystagon.</p>	TAK	Dołączono dokument APD, który nie został dołączony na etapie wniosku refundacyjnego.
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien spełniać kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach włączenia do przeglądu w interwencji wskazano, iż wyszukiwano badań dotyczących stosowania cysteaminy w trzech postaciach chemicznych: dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodoru cysteaminy i fosfocysteaminy podawanych doustnie w czterech dobowych dawkach. Tym samym należy podkreślić, iż interwencja zdefiniowana w kryteriach selekcji nie jest w pełni zgodna z charakterystyką wnioskowanego produktu – substancję czynną produktu Cystagon stanowi dwuwinian merkaptaminy. Wnioskodawca wskazał wprawdzie w początkowym rozdziale, iż substancje te są biorównoważne, nie przedstawiono jednak żadnych dowodów potwierdzających tę tezę.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W tabelarycznej charakterystyce wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej nie przedstawiono kryteriów selekcji pacjentów do badania, a jedynie charakterystykę włączonych pacjentów.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>6. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W tabelarycznej charakterystyce badań nie zamieszczono informacji dotyczącej utarty pacjentów z badania. Informacja ta została wskazana jedynie w przypadku badań, w których utrata pacjentów z badania była analizowana jako punkt końcowy.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>7. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia w każdym przypadku wskazania źródeł finansowania badania (§4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W tabelarycznej charakterystyce opisów przypadków nie odniesiono się do kwestii finansowania badań.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>8. Analiza podstawowa zawiera błędne zestawienie 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> W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w ramieniu technologii wnioskowanej i komparatora obok dawki wnioskowanego produktu wynoszącej 150 mg przedstawiono koszty produktu Cystagon w dawce 50 mg. Należy podkreślić, iż prezentacja leku w dawce 50 mg nie została ujęta w złożonym wniosku, stąd nie może być przedstawiona w analizach jako element terapii wnioskowanej. Jednocześnie należy zauważyć, iż wniosek z 2018 r. dotyczący stosowania produktu Cystagon</p>	TAK	Z analiz usunięto prezentację leku zawierającą 50 mg substancji czynnej.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL również obejmował jedynie dawkę 150 mg, więc uwzględnienie kosztów innej prezentacji leku nie znajduje uzasadnienia. W związku z powyższym niespełnione są pozostałe przepisy Rozporządzenia, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 6, § 5 ust. 3, § 5 ust. 4, § 6 ust. 1 pkt 3, § 6 ust. 1 pkt 4, § 6 ust. 1 pkt 5, § 6 ust. 1 pkt 6, § 6 ust. 1 pkt 7.</p> <p>Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.</p>		
<p>9. Nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wykonano analizę minimalizacji kosztów, nie oszacowano jednak ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>10. Analiza wrażliwości nie zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wnioskodawcy pominięto istotny parametr modelu uwzględniający alternatywny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL. Należy wskazać, iż kontynuacja leczenia po 3 mies. terapii w ramach RDTL odbywa się pod warunkiem potwierdzenia przez lekarza specjalistę w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy skuteczności leczenia świadczeniobiorcy tym lekiem. Należy podkreślić, iż do potwierdzenia skuteczności leczenia może posłużyć jeden z parametrów monitorowanych w ramach programu lekowego np.: stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej, natomiast pozostałe badania mogą być wykonywane zgodnie z wymaganiami praktyki klinicznej. Biorąc powyższe pod uwagę koszty monitorowania pacjenta w ramach RDTL mogą być niższe od kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca powołując się na doświadczenie wskazał, iż koszt badań związanych z monitorowaniem leczenia w ramach RDTL jest wyższy niż w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż w celu potwierdzenia skuteczności terapii stosowanej w ramach RDTL może nie być konieczności wykonania wszystkich badań określonych w programie. Wnioskodawca nie dostarczył dowodów świadczących o tym, że koszt w przypadku realizacji RDTL jest wyższy niż w przypadku realizacji programu lekowego.</p>
<p>11. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono pełnego uzasadnienia dotyczącego kwalifikacji do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, a co za tym idzie niespełniony jest również warunek §6 ust. 5 Rozporządzenia</p>	TAK	Uwzględniono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE
- nie przedstawiono związku surogatowych punktów końcowych z punktami istotnymi klinicznie

Analiza kliniczna:

- nie zidentyfikowano

Analiza ekonomiczna:

- nie przedstawiono uzasadnienia ceny
- AE nie została oparta na wynikach zdrowotnych wynikających z AKL
- nie omówiono ograniczeń analizy

Analiza wpływu na budżet:

- metody zastosowane do szacowania kosztów nie zostały wystarczająco uzasadnione
- wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego
- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku
- nie przedstawiono ograniczeń analizy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Clark 1992 (abstrakt)	Clark KF, Franklin PS, Reisch JS, et al (1992) Effect of cysteamine-HCl and phosphocysteamine dosage on renal function and growth in children with nephropathic cystinosis. Clin Res 40: 113A
Gahl 1987	Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. N Engl J Med. 1987 Apr 16;316(16):971-7.
Markello 1993	Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. N Engl J Med. 1993 Apr 22;328(16):1157-62.
Theodoropoulos 1993	Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. JAMA. 1993 Nov 10;270(18):2200-4.
Kimonis 1995	Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Nov;80(11):3257-61.
van't Hoff 1995	van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. Pediatr Nephrol. 1995 Dec;9(6):685-9.
Gahl 2007	Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. Ann Intern Med. 2007 Aug 21;147(4):242-50.
Vaisbich 2010	Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. Nephron Clin Pract. 2010;114(1):c12-c18.
Greco 2010	Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol 2010;25: 2459-2467.
Brodin-Sartorius 2012	Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A: Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int 2012;81:179-189.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESPN i ERA-EDTA 2014	Emma F. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014 Sep;29 Suppl 4:iv87-94. doi: 10.1093/ndt/gfu090. (data dostępu: 18.10.2018 r.)
T-CiS.bcn Group 2015	TCiS.bcn:Working group for multidisciplinary care and transition from paediatric to adult units in cystinosis, Barcelona, Spain. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis Nefrologia. 2015; 35(3): 304-321. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.019 (data dostępu: 18.10.2018 r.)
AWSMG 2014	Mercaptamine bitartrate (Procysbi®) capsules Chiesi Ltd January 2014, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/mercaptamine-bitartrate-procysbi/
CADTH 2018	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, CYSTEAMINE DELAYED-RELEASE (PROCYSBI — HORIZON PHARMA IRELAND LTD.), https://www.cadth.ca/cysteamine-bitartrate
HAS 2016	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 19 octobre 2016 Date d'examen par la Commission : 5 octobre 2016, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15276_PROCYSBI_PIC_REEV_Avis%202_CT15276.pdf
ZIN 2017	Cysteamine with delayed release (Procysbi®) Summary of recommendations by Zorginstituut Nederland dated 23 March 2017, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/01/12/aanvullend-gvs-advies-cysteamine-met-vertraagde-afgifte-procysbi
Pozostałe publikacje	
AOTM-DS-4351-10/2013	Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynoza nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą - Analiza Weryfikacyjna
Elenberg 2020	https://emedicine.medscape.com/article/981650-overview
OT.422.43.2018	Cystagon(merkaptamina)we wskazaniu:cystynoza nefropatyczna(ICD-10: E72.0) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/197/RPT/OT.422.43.2018_Cystagon_[merkaptamina]_E72.0.pdf
NORD 2020	https://rarediseases.org/rare-diseases/cystinosis/#resources
ChPL Cystagon	ChPL Cystagon: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13364

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Cystagon® w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, 2019
- Zał. 2. [REDACTED], Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) stosowanego w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej Instytut Arcana, Kraków, marzec 2019
- Zał. 3. [REDACTED], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) stosowanego w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, Instytut Arcana, Kraków, marzec 2019
- Zał. 4. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej w postaci wczesnodziecięcej, kwiecień 2019
- Zał. 5. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.50.2020.AKJ.3, Kraków, styczeń 2021