



Rekomendacja nr 28/2021

z dnia 12 marca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Cystagon (cysteamina) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej” w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Produkt leczniczy Cystagon podlegał ocenie Agencji dwukrotnie.

W 2014 r. lek Cystagon był przedmiotem oceny we wskazaniu: leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej do stosowania w ramach programu lekowego i otrzymał pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji i Stanowiska Rady Przejrzystości.

Produkt leczniczy 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)” do 30 czerwca 2018 r.

Następnie, od dnia 1 lipca 2018 r. zgodnie z obowiązującym wówczas Obwieszczeniem Ministra Zdrowia ww. program lekowy 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 nefropatyczną (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 wówczas m.in., 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 merakaptaminy w ramach programu lekowego uwzględniającego populację docelową.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono pełnotekstowych badań RCT oraz przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy (CYS) we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na wynikach badań, uwzględnionych w ramach uprzednich ocen wnioskowanej technologii. Zgodnie z wynikami badania RCT Clark 1992 (opublikowanego w formie abstraktu) wykazano, 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 także potwierdzenie w badaniach z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych. W badaniach nierandomizowanych (Greco 2010, Theodoropoulos 1993, Brodin-Sartorius 2011) wykazano również, iż wczesne rozpoczęcie leczenia cysteaminą przy wysokim *compliance* opóźnia wystąpienie niewydolności nerek.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do analizy są zbieżne z informacjami przedstawionymi w ChPL Cystagon, zgodnie z którymi do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego i nerwowego.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Cystagon w leczeniu wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej w ramach programu lekowego w porównaniu z procedurą RDTL generuje obniżenie kosztów płatnika publicznego o 4 056 PLN w horyzoncie rocznym.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała zmniejszenie wydatków w perspektywie płatnika publicznego o 40 560 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż wnioskodawca jako komparator przyjął terapię z zastosowaniem produktu Cystagon w ramach RDTL, co w opinii Agencji 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 Ministra Zdrowia, lek w ramach RDTL nie będzie już dostępny dla pacjentów. Zatem jako prawidłowy komparator należałoby przyjąć najlepszą terapię wspomagającą oraz ewentualnie jako komparator dodatkowy Cystagon finansowany ze środków własnych pacjentów. Jako ograniczenie analizy należy także 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.

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, zgodnie z oszacowaniami Agencji, wydatki płatnika publicznego wzrosną o 379 660,20 PLN w 1. i 2. roku refundacji.

Biorąc pod uwagę, iż oceniane wskazanie dotyczy choroby rzadkiej, mając także na uwadze wyniki analizy ekonomicznej i finansowej, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689, proponowana cena zbytu netto: 1 150,00 PLN,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cystynozą (*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 oraz łagodną (typu dorosłych, cystynozą oczną, niefropatyczną), przebiegającą bez uszkodzenia nerek (głównie objawy oczne, fotofobia).

Cystynozą 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.

Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 mies. życia. Do jej objawów należy brak łaknienia i przyrostu masy ciała, wielomocz, polidypsja i skłonność do zaparć. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną, hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego (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 śródmiąższowe 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.

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. Najczęściej występuje cystynozą niemowlęcą. Według ekspertów aktualnie w Polsce jest 13 pacjentów z cystynozą, ale wydaje się, że liczba jest większa, jeśli weźmie się pod uwagę pacjentów dorosłych po przeszczepie nerek.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają cysteaminę jako podstawę terapii w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Według opinii ekspertów klinicznych, w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej, jedyną technologią stosowaną jest leczenie cysteaminą. Pacjenci, którzy nie są leczeni cysteaminą są leczeni wyłącznie objawowo.

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.

Wnioskodawca nie przyjął żadnego komparatora w analizie klinicznej. W uzasadnieniu wskazano, 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, wnioskodawca powołując się na doniesienia naukowe, wskazuje, że w chwili obecnej leczenie cysteaminą pozostaje jedyną dostępną opcją terapii. Agencja przyjmuje wyjaśnienia wnioskodawcy, wskazujące, iż cysteamina jest jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego pacjentów i większość pacjentów z niemowlęcą postacią (10/11) w Polsce obecnie otrzymuje terapię produktem Cystagon w ramach RDTL, niemniej uważa przyjęte postępowanie za nieuzasadnione. Należy podkreślić, że zgodnie z Wytycznymi HTA podejściem właściwym w przypadku oceny pierwszej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności jest przyjęcie jako alternatywy najlepszej terapii podtrzymującej (ang. best supportive care, BSC).

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). Należy zatem zaznaczyć brak spójności pod względem wyboru komparatora w analizach wnioskodawcy.

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z art. 47f ust. 3 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy została wydana rekomendacja o braku zasadności objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego lub została wydana decyzja Ministra Zdrowia 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 Ministra Zdrowia 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 Ministra Zdrowia, 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 Ministra Zdrowia będzie on zastąpiony przez lek stosowany w programie jako komparatora dla produktu Cystagon w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet w opinii Agencji jest nieuzasadnione.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Cystagon.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W związku z faktem, iż produkt leczniczy podlegał ocenie Agencji w 2014 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej do stosowania w ramach programu lekowego, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie aktualizacyjne. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych doniesień naukowych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy w ocenianym wskazaniu. Ponadto wnioskowana technologia była przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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.

Mając na uwadze powyższe w niniejszej analizie przedstawiono badania ujęte w uprzednich analizach tj. ocenie z 2014 r. (dotyczącej objęcia refundacją leku Cystagon w ramach programu lekowego) oraz ocenie z 2018 r. (dotyczącej 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) chlorowodoru 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 (chlorowodoru 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 przebyłym 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 – wieloośrodkowe 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).

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

Do analizy efektywności klinicznej włączonych zostało także 5 opisów przypadków: Proesmans 1987 (3 pacjentów), Reznik 1991 (3 pacjentów), Kleta 2004 (2 pacjentów) oraz DaSilva 1985 (2 pacjentów), Midgley 2011 (jeden pacjent). Przy czym na potrzeby niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia podsumowania wyników z ww. publikacji.

Skuteczność

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) oraz podsumowanie wyników na podstawie opisów przypadków.

Badanie RCT Clark 1992

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 (ang. Height Standardization Score, 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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma postaciami chemicznymi cysteaminy i dwoma różnymi ich dawkami.

Podsumowanie wyników badań nierandomizowanych

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 istotnych statystycznie 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 cysteamina (Gahl 2007).

Podsumowanie skuteczności praktycznej na podstawie opisów przypadków

Wyniki przedstawione w publikacjach Proesmans 1987, Reznik 1991, Kleta 2004, DaSilva 1985, Midgley 2011 są zbieżne z wynikami ocenianych badań wyższej jakości włączonych do analizy głównej, zatem odstąpiono od ich szczegółowego opisu.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki publikacji Gahl 1987, Van't Hoff 1995 oraz Besouw 2011 oraz podsumowanie wyników odnoszących się do bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków.

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

W niniejszej analizie 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.

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 3 z 6 pacjentów, przekroczono 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.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowoderek 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.

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 (łącznie 1 783). Najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (323), ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (216) oraz zaburzenia oka (199).

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) 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.

Ograniczenia

Poniżej przedstawiono najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej.

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.

Badania włączone do analizy 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie ekonomicznej 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)”. Stosowanie Cystagonu w dawce 150 mg w ramach proponowanego programu lekowego porównano ze stosowaniem Cystagonu w dawce 150 mg w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ)),
- horyzont czasowy 1-roczy,
- uwzględnione koszty:

- 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.

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.

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

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.

Ograniczenia

Ograniczenia modelu wynikają z nieuzasadnionego, w opinii 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.

Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia analizy i wpływają na niepewność oszacowań.

Komentarz Agencji

Mając na uwadze powyższe oraz 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.

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 dożywotnym 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 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: ██████████).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Cystagon (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0), przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dwuletnim horyzoncie czasowym. Jako komparator przyjęto stosowanie Cystagonu finansowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 10 (minimum 10 – maksimum 11) pacjentów zarówno w 1. Jak i w 2. roku analizy.

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.

W ramach analizy wrażliwości 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.

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia przeprowadzonej analizy związane są z faktem, iż 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 uwzględnia jednak możliwości ponoszenia niższych kosztów w przypadku stosowania leku w ramach RDTL.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Obliczenia własne Agencji

W opinii Agencji przyjęcie w scenariuszu istniejącym refundacji leku Cystagon w ramach RDTL jest niezasadne. W związku z powyższymi 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 Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Cystagon z 2014 r. 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.

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

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

W opiniach ekspertów klinicznych przedstawiono następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

- W zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia – zdaniem ekspertów nie ma potrzeby konsultacji pulmonologicznej i dermatologicznej, gdyż ich wynik nie wpłynie na decyzje o leczeniu cysteaminą. Ponadto jeden z ekspertów wskazał, że należy przeprowadzić gazometrię krwi tętniczej, a nie żylną oraz pomiar ciśnienia tętniczego.

- W zakresie monitorowania leczenia – w opinii ekspertów wydaje się zasadne rzadsze oznaczanie poziomu hemicytyny w leukocytach krwi obwodowej – co 180 zamiast co 90 dni. Zgodnie z opinią jednego z ekspertów: raz na 90 dni: gazometria krwi tętniczej, pomiar ciśnienia tętniczego; raz na 180 dni: USG jamy brzusznej.

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują oszczędności związane z finansowaniem wnioskowanej technologii. Zatem odstąpiono od przeprowadzania analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

- T-CiS.bcn Group 2015 (hiszpańskie),
- ERA-EDTA 2014 (europejskie),

Podsumowując, odnalezione wytyczne wymieniają cysteaminę jako podstawę terapii w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.669.2019.17.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Cystagon (cysteamina) kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689, proponowana cena zbytu netto: 1 150,00 PLN, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Cystagon (cysteamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Cystagon (cysteamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”.
2. Raport nr OT.4331.50.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (cysteamina) w ramach programu lekowego »Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)«”.
Data ukończenia: 24 lutego 2021 r.