



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 63/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Cystagon (EAN: 5909990213665) we wskazaniu
leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią
wczesnodziecięcą

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.

Uzasadnienie

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 wcześnie zastosowana cysteamina pozwala spowalniać postęp choroby oraz istotnie opóźniać 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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego we Cystagon (dwuwinian cysteaminy) wskazaniu leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665
- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665.

Problem zdrowotny

Cystynozą (ICD-10: E.72.0) to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, występujące z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń (tzw. choroba sieroca). W efekcie upośledzonego transportu cystyny dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów –



nerek, oka, fibroblastów, tarczycy, trzustki i innych, co skutkuje m.in. uszkodzeniem i następczą niewydolnością nerek, rogówki, trzustki, niedoczynnością tarczycy, krzywicą i niedoborem wzrostu. Nieleczona cystynoza prowadzi do przedwczesnej śmierci, najczęściej z powodu niewydolności nerek. Celem leczenia przyczynowego jest obniżenie stężenia cystyny w komórkach. Aktualnie jedyną metodą leczenia jest postępowania zachowawcze i objawowe (nawadnianie, uzupełnianie wodorowęglanów, fosforanów, witaminy D, tyroksyny, leczenie hormonem wzrostu). Szacowana wielkość populacji wg danych NFZ w 2012 r. wynosiła 40 osób.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Cystagon (grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AA04) zawiera substancję czynną cysteaminę. Cysteamina (CYS) reaguje z cystyną tworząc mieszaną dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu Cystagon.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniu Brodin-Sartorius 2011 wykazano istotny wpływ leczenia CYS w zakresie prewencji cukrzycy w porównaniu z brakiem leczenia. W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy (p<0,001), w porównaniu do później wdrożonego leczenia (p=0,049). Wykazano także istotny wpływ leczenia CYS w prewencji chorób nerwowo-mięśniowych w porównaniu z brakiem leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (p=0,001) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS) a także istotny wpływ leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (p<0,001) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS).

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) należy oczekiwać, że u 35% pacjentów wystąpi działanie niepożądane. Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, nudności, biegunkazaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: letarg, gorączka.

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

[Redacted]

Informacje przedstawione w raporcie PSUR pozwalają wnioskować o bezpieczeństwie stosowania Cystagonu®.

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

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cystagon w leczeniu postaci dziecięcej cystynozy nefropatycznej w odniesieniu do grupy

kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

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

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

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

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

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

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

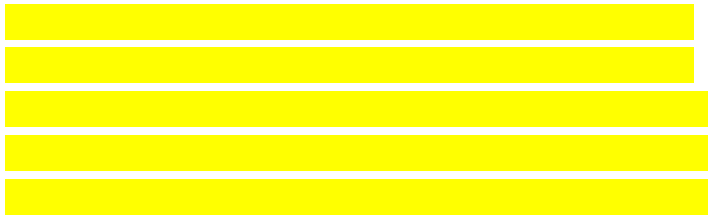
Aktualizacja parametrów modelu wykonana przez Agencję wskazała na brak wpływu na ogólne wnioskowanie.

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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



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

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

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-DS-4351-10/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:

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