



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Cystagon (merkaptamina)**  
**we wskazaniu:**  
cystynoza nefropatyczna  
(ICD-10: E72.0)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.43.2018

Data ukończenia: 31 października 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Orphan Europe SARL)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Orphan Europe SARL o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Orphan Europe SARL

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CYS</b>	Cysteamina
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>r. ż.</b>	Rok życia
<b>Syn.</b>	Synonim
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.2. Ograniczenia .....	16
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	17
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>20</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>21</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>22</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	26
13.2. Diagramy selekcji badań .....	27
13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	28

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

08.10.2018 r., PLD.46434.4989.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Cystagon (mercaptopaminum), kapsułki twarde á 150 mg

- Wnioskowane wskazanie:

Cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt jednego opakowania: ██████████ brutto
- koszt wnioskowanej terapii: ██████████ brutto

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Cystagon (merkaptamina), kapsułki twarde á 150 mg

we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 08 października 2018 r., znak PLD.46434.4989.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.10.2018 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina), kapsułki twarde á 150 mg we wskazaniu cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Cystagon był już uprzednio przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu „leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E 72.0)”. Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowiska nr 63/2014 i 64/2014), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 42/2014) pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją przedmiotowego produktu leczniczego.

W literaturze stosuje się wymiennie dwa terminy określające ocenianą substancję czynną, tj. merkaptamina i cysteamina.

### Problem zdrowotny

Cystynoza (ang. *cistinosis*, ICD-10: E.72.0) 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)).

Cystynoza jest wynikiem mutacji genu *CTNS*, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystynozyny przez błonę lizosomalną. Z powodu defektu dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów m.in. nerek, oka, tarczycy, trzustki oraz w fibroblastach.

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

Zgodnie z informacją przesłaną w dniu 29.10.2018 r. przez dr hab. n. med. Przemysława Sikorę, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, do Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) obecnie zgłoszonych jest 14 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w Polsce, w tym:

- 12 z postacią wczesnodziecięcą (3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 9 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki);
- 2 z postacią młodzieńczą (1 dziecko i 1 dorosły).

Z opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej wynika, że „wg rejestru PTNefD około 12 pacjentów w Polsce wymagałoby takiej terapii. Są to jednak dane niepełne, po uwzględnieniu chorych dorosłych liczba ta może wzrosnąć do 40”.

Z opinii prof. dr hab. n. med. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną w Polsce, tj. 14 osób” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

Według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej „sześcioro pacjentów leczonych wcześniej w ramach programu lekowego oraz dwoje pacjentów cystynozy, którzy również powinni być leczeni cysteaminą” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną merkaptaminy (syn. cysteaminy).

W związku powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono badania ujęte w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dotyczącej „objęcia refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą”. Do ww. analizy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją występujące w postaci abstraktu (Clark 1992),
- 9 badań nierandomizowanych (Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011) dotyczących oceny skuteczności klinicznej cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej;
- 5 opisów przypadków (Proesmans 1987, Reznik 1991, Kleta 2004, DaSilva 1985, Midgley 2011).

Z włączonych do ww. analizy weryfikacyjnej Agencji wynika, że:

- w RCT Clark 1992 wykazano, że zastosowanie CYS 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 CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu, utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny oraz powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok;
- uzyskane w badaniach typu *case-studies* wyniki pozwalają przypuszczać, że CYS jest skuteczna w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby.

Zarówno w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania jak i w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną merkaptaminy.

Zdaniem eksperta dr hab. n. med. Przemysława Sikory „analiza skuteczności leku Cystagon została szczegółowo omówiona w rekomendacji prezesa AOTM (55/2014). Od tego czasu nie nastąpiły żadne istotne fakty poddające w wątpliwość zasadności stosowania tego leku w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Doświadczenia własne eksperta potwierdzają jego bardzo dobrą skuteczność u pacjentów pediatrycznych, przede wszystkim w zapobieganiu/opóźnianiu rozwoju niewydolności nerek oraz umożliwianiu prawidłowego rozwoju fizycznego (2 pacjentki pozostające pod opieką dr hab. n. med. Przemysława Sikory, otrzymujące Cystagon od okresu wczesnego dzieciństwa, obecnie w wieku 8 i 11 lat mają prawidłową funkcję nerek i rozwijają się całkowicie prawidłowo, w tym mają prawidłowe parametry rozwoju fizycznego).”

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: wymioty, nudności, biegunka, anoreksja, letarg i gorączka.

### Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt brutto trzymiesięcznej terapii produktem leczniczym Cystagon wynosi [REDACTED]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) produkt leczniczy Cystagon (merkaptamina) o mocy 150 mg (tożsamej z wnioskowaną) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Wśród produktów leczniczych nier refundowanych zawierających tę samą substancję czynną i wskazanie, co produkt leczniczy Cystagon, dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, zidentyfikowano n.w. produkt leczniczy:

- Procysbi (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) kapsułki o opóźnionym uwalnianiu á 25 mg (60 sztuk) i 75 mg (250 sztuk), zalecany do przyjmowania w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Podmiot odpowiedzialny to Raptor Pharmaceuticals Europe B.V. (Holandia).

Produkt leczniczy Procysbi został dopuszczony do obrotu na terytorium EU w centralnej procedurze rejestracyjnej 06.09.2013 r., FDA dopuściła ww. produkt leczniczy do obrotu 30.04.2013 r.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja chorych ze wskazaniem cystynoza nefropatyczna mogłaby wynieść 1-14 osób.

Koszt jednego opakowania leku Cystagon (merkaptamina) wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzymiesięcznego leczenia produktem Cystagon (merkaptamina) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 9 opakowań 100 kapsułek á 150 mg).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 14 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDAKTOWANE] brutto do [REDAKTOWANE] brutto.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje (hiszpańskie z 2015 roku, europejskie z 2014 roku) dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu. Obie odnalezione wytyczne wymieniają cysteaminę (syn. merkaptaminę) jako podstawę terapii w leczeniu cystynoza nefropatycznej.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, opinie ekspertów oraz fakt, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a więc należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### **Opinie ekspertów**

Zdaniem dr hab. n. med. Przemysława Sikory, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, jego własne doświadczenia w leczeniu pacjentów pediatrycznych z cystynoza nefropatyczną oraz rekomendacje zespołów eksperckich wskazują na absolutną konieczność finansowania systemowego leczenia merkaptaminą (cysteaminą) chorych z cystynoza nefropatyczną ze środków publicznych.

W opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, leczenie ze środków publicznych chorych z cystynoza nefropatyczną produktem leczniczym Cystagon jest konieczne i uzasadnione. Dodatkowo wg prof. Zwolińskiej „należy podkreślić, że koszty zaniechania leczenia cysteaminą są wielokrotnie droższe”.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „doświadczenia międzynarodowe i polskie wskazują na konieczność leczenia pacjentów pediatrycznych z cystynoza nefropatyczną merkaptaminą (cysteaminą) i finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.”

Według prof. Jolanty Sykut-Ciegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, „przedmiotowa technologia jako leczenie z wyboru powinna być refundowana dla wszystkich pacjentów z cystynoza nefropatyczną.”



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 08 października 2018 r., znak PLD.46434.4989.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.10.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Cystagon (merkaptamina), kapsułki twarde á 150 mg

we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Produkt leczniczy Cystagon był już uprzednio przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu „leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E 72.0)”. Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowiska nr 63/2014 i 64/2014), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 42/2014) pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją przedmiotowego produktu leczniczego.

Z pisma Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 08.10.2018 r., znak DGL.4450.229.2018 2018.53854.AWO (data wpływu do AOTMiT 11.10.2018 r.) wynika, że do 30 czerwca 2018 roku lek Cystagon refundowany był w ramach programu lekowego B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Od dnia 1 lipca 2018 r. zgodnie z obowiązującym wówczas obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, program nie jest finansowany ze środków publicznych. Do 30 czerwca 2018 r. w powyższym programie lekowym leczonych było 6 pacjentów.

W literaturze stosuje się wymiennie dwa terminy określające ocenianą substancję czynną, tj. merkaptamina i cysteamina.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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. *cistinosis*, ICD-10: E.72.0) 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)).

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

#### Etiologia i patogenezą

Cystynoza jest wynikiem mutacji genu *CTNS*, zlokalizowanego na chromosomie 17, kodującego produkcję cystynozyny – białka odpowiedzialnego za transport cystynozyny przez błonę lizosomalną. Z powodu defektu dochodzi do odkładania się złożeń wolnej cystyny w tkankach wielu narządów m.in. nerek, oka, tarczycy, trzustki oraz w fibroblastach.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

#### Epidemiologia

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

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

Zgodnie z informacją przesłaną w dniu 29.10.2018 r. przez dr hab. n. med. Przemysława Sikorę, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, do Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) obecnie zgłoszonych jest 14 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w Polsce, w tym:

- 12 z postacią wczesnodziecięcą (3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 9 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki);
- 2 z postacią młodzieńczą (1 dziecko i 1 dorosły).

Z opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej wynika, że „wg rejestru PTNefD około 12 pacjentów w Polsce wymagałoby takiej terapii. Są to jednak dane niepełne, po uwzględnieniu chorych dorosłych liczba ta może wzrosnąć do 40”.

Z opinii prof. dr hab. n. med. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną w Polsce, tj. 14 osób” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

Według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej „sześcioro pacjentów leczonych wcześniej w ramach programu lekowego oraz dwoje pacjentów z młodzieńczą postacią cystynozy, którzy również powinni być leczeni cysteaminą” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

### Objawy

Najcięższa postać niemowlęca ujawnia się ok. 3-6 mies. życia. Do jej objawów należy brak łaknienia i przyrostu masy ciała, wielomocz, polidypsja i skłonność do zaparć. Dziecko ma bardzo jasne włosy i bladoniebieskie oczy. W tym okresie można rozpoznać hiperchloremiczną kwasicę metaboliczną (skutek proksymalnej utraty wodorowęglanów), hiponatremię i hipokaliemię, zespół Fanconiego<sup>1</sup> (hiperfosfaturia, glikozuria, aminoaciduria), niewielki cewkowy białkomocz (ze zwiększonym wydalaniem lizozymu i  $\beta_2$ -mikroglobuliny). Zaburzenia te prowadzą do odpornej na leczenie krzywicy i zwapnienia nerek. W biopsji nerki stwierdza się obecność typowych złogów, atrofii cewek i śródmiąższowego włóknienia.

Typowe objawy pozanerkowe to: uszkodzenie rogówki i światłowstręt oraz obecność złogów cystyny w innych strukturach oka, retinopatia, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, uszkodzenie trzustki i łagodna cukrzyca, osłabienie siły mięśniowej, powiększenie wątroby, objawy mózdkowe i pozapiramidowe, niedobór wzrostu.

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

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

W opinii eksperta dr hab. n. med. Przemysława Sikory, do najbardziej dotkliwych objawów cystynozy nefropatycznej należą: „rozwój niewydolności nerek, w tym schyłkowej w okresie dzieciństwa (w konsekwencji dializoterapia i przeszczep nerki), ciężkie zaburzenia rozwoju fizycznego (w tym niskorosłość, krzywica hipofosfatemiczna), objawy oczne (przewlekłe zapalenie spojówek, światłowstręt, ślepotą- możliwe skuteczne leczenie za pomocą kropli zawierających cysteaminę – Cystadrops), miopatia (m. in. poważne powikłania połykania), dysfunkcje nerwowo-mięśniowe (m.in. szponiaste palce), zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczyc, cukrzyca), zaburzenia oddechowe, niepłodność męska.”

Zdaniem prof. Danuty Zwolińskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, do najbardziej dotkliwych objawów dla osób cierpiących na cystynozę nefropatyczną należą „objawy nerkowe, które wiodą do dializoterapii i przeszczepu nerki oraz oczne, które wiodą do ślepoty”.

W opinii prof. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, do najbardziej dotkliwych objawów cystynozy nefropatycznej należą: „rozwój niewydolności nerek, w tym schyłkowej w okresie dzieciństwa (w konsekwencji dializoterapia i przeszczep nerki), ciężkie zaburzenia rozwoju fizycznego (w tym niskorosłość docelowa poniżej 150 cm, krzywica hipofosfatemiczna), objawy oczne (przewlekłe zapalenie spojówek, światłowstręt, ślepotą- możliwe skuteczne leczenie za pomocą kropli zawierających cysteaminę – Cystadrops), miopatia (m. in. poważne powikłania połykania), dysfunkcje nerwowo-mięśniowe (m.in. szponiaste palce), zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczyc, cukrzyca), zaburzenia oddechowe, niepłodność męska.”

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

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

<sup>1</sup> zespół Fanconiego jest następstwem złożonego defektu cewki bliższej, dotyczącej reabsorpcji aminokwasów, glukozy i fosforanów. Podstawowym i stałym następstwem defektu cewkowego jest uogólniona aminoaciduria, 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.

## Rokowanie

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

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

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017]

Zdaniem eksperta dr hab. n. med. Przemysława Sikory „w naturalnym przebiegu, wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej (95% przypadków cystynozy) prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek u wszystkich pacjentów pomiędzy 6 a 14 r.ż. (mediana ok. 9 r.ż.), ciężkiej niskorosłości (docelowy średni wzrost <150 cm) i innych powikłań wielonarządowych obejmujących m. in. narząd wzroku, tarczycę, układ mięśniowy, trzustkę, układ kostny, centralny i obwodowy układ nerwowy, układ oddechowy i rozrodczy. Skutkuje to skróceniem długości życia. Systemowe, zgodne z zaleceniami leczenia 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”.

W opinii eksperta prof. Danuty Zwolińskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „nieleczona choroba prowadzi do wielonarządowych powikłań, które nie tylko skrajnie obniżają jakość życia, ale również skracają czas życia chorych”.

Zdaniem eksperta prof. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „nieleczona wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej (95% przypadków cystynozy) prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek u wszystkich pacjentów pomiędzy 6 a 14 r.ż. (mediana 9 r.ż.) i konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki. Skutkuje to skróceniem długości życia. Systemowe, zgodne z zaleceniami leczenia 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.”

Według prof. Jolanty Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, „wraz z wprowadzeniem do terapii cystynozy nefropatycznej doustnej cysteaminy jako pierwszej formy leczenia przyczynowego, wielu pacjentów z tą chorobą uzyskało znaczące wydłużenie życia wolnego od schyłkowej niewydolności nerek, która u pacjentów leczonych jedynie objawowo rozwija się zwykle jeszcze przed osiągnięciem wieku 10 lat. Pacjenci leczeni cysteaminą mają również szansę uniknięcia wielu objawów pozanerkowych (takich jak cukrzyca, miopatia, zaburzenia neurologiczne), których rozwinięcie się zostaje częściowo lub całkowicie zahamowane przez cysteaminę. Wobec tego zwraca się szczególną uwagę na długoterminowe skutki, które miały mniejsze znaczenie przed wprowadzeniem terapii cysteaminą (z powodu ciężkiego przebiegu choroby), ale nabierają znaczenia u pacjentów leczonych obecnie. Objawy okulistyczne takie jak światłowstręt, skurcze powiek, bolesne uszkodzenia rogówki, narastają z czasem i są uciążliwe dla pacjentów, utrudniając im codzienne funkcjonowanie. Bez zastosowania przyczynowego leczenia w postaci kropli z cysteaminą, odkładanie się kryształów cystyny postępuje, czemu towarzyszą cięższe objawy i częstsze powikłania.”

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cystagon, kapsułki twarde á 150 mg – 100 kapsulek – EAN 5909990213689
<b>Kod ATC</b>	A16AA04
<b>Substancja czynna</b>	merkaptamina (syn. cysteamina)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Cystynozą nefropatyczna
<b>Dawkowanie</b>	4 x 350 mg merkaptaminy (co 6 godzin)
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu CYSTAGON.

[Źródło: ChPL Cystagon, zlecenie MZ]

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 1997 r. (data ostatniego przedłużenia: 23 czerwca 2007 r.) Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu: EU/1/97/039/001
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie potwierdzonej cystynozą nefropatyczną. 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.
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

[Źródło: ChPL Cystagon]

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie		Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x		x	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x		x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x		x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x		x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x		x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie				
<b>Użyteczność stanu*</b> (zgodnie z formularzem EQ5D)		<b>0,716</b>	<b>1,000</b>	<b>0,716</b>	<b>1,000</b>

\* Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Jednocześnie zdaniem prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „jakość życia pacjenta przed rozpoczęciem przyczynowego leczenia zależy od momentu rozpoznania i wieku chorego. W tym schorzeniu dotkniętych jest wiele narządów i układów, w tym układ kostny, którego zajęcie może manifestować się zniekształceniami kośćca i krzywicą hipofostatemiczną. Skutkiem choroby są także zmiany oczne, które mogą wieść do ślepoty oraz postępujące zmiany nerkowe z koniecznością dializoterapii w końcowej fazie przewlekłej choroby nerek. Mogą też wystąpić objawy z innych narządów: niedoczynność tarczycy, cukrzyca trudności z przełykaniem. Nie można zatem uogólniać i poniższa skala powinna być zastosowana do indywidualnych chorych. Na pewno można stwierdzić, że nieleczona choroba może doprowadzić do całkowitego uzależnienia funkcjonowania od drugiej osoby, do depresji i życia z bólem. Ponadto, im wcześniej podjęte leczenie przyczynowe tym jakość życia lepsza. Można zapobiec uszkodzeniu nerek, ślepotcie i uniknąć poważnych zaburzeń ze strony innych narządów.”

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska nie oceniła jakości życia pacjentów w cystynozie nefropatycznej przed i po leczeniu merkaptaminą.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup>

<b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b>	<b>Dr hab. n. med. Przemysław Sikora</b> Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	<b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska</b> Konsultant Krajowy w dz. nefrologii dziecięcej	<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska</b> Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. nadzw.</b> Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
<b>Przedwczesny zgon</b>	x	x	x	x
<b>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>	x	x	x	
<b>Niezdolność do pracy</b>	x	x	x	x
<b>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</b>	x	x	x	x
<b>Obniżenie jakości życia</b>	x	x	x	x
<b>Uzasadnienie</b>	-	„Ww. skutki są wynikiem wielonarządowych zaburzeń, które, jeśli nie są hamowane prowadzą do kalectwa i zgonu”	-	„cystynozą nefropatyczną ma charakter postępujący i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializ lub przeszczepienia nerki”

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

<b>Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej</b>	<b>Dr hab. n. med. Przemysław Sikora</b> Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	<b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska</b> Konsultant Krajowy w dz. nefrologii dziecięcej	<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska</b> Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. nadzw.</b> Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
<b>Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia</b>				
<b>Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia</b>	x	x	x	x
<b>Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi</b>	x	x	x	x
<b>Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość</b>		x		x
<b>Uzasadnienie</b>	-	„Terapia produktem zawierającym cysteaminę zapobiega dalszemu uszkodzeniu narządów”	-	„cystynozą nefropatyczną ma charakter postępujący i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializ lub przeszczepienia nerki”

<sup>2</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania merkaptaminy (syn. cysteaminy) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0) dokonano przeszukiwania w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.10.2018 r. Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Cystagon (merkaptamina) w 2013 roku był oceniany przez Agencję wyszukiwanie przeprowadzono od 2013 roku do dnia wyszukiwania, tj. 22.10.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z cystynozą nefropatyczną (ICD10: E72.0)

**Interwencja:** merkaptamina (syn. cysteamina)

**Komparator:** BSC

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną (wyłączając opisy i serie przypadków)

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

#### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną merkaptaminy (syn. cysteaminy).

W związku powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono badania ujęte w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dotyczącej „objęcia refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą”.

Do ww. analizy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją występujące w postaci abstraktu (*Clark 1992*),
- 9 badań nierandomizowanych (*Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011*) dotyczących oceny skuteczności klinicznej cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej;
- 5 opisów przypadków (*Proesmans 1987, Reznik 1991, Kleta 2004, DaSilva 1985, Midgley 2011*).

Ponadto, zarówno w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania jak i w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną merkaptaminy.

#### 6.2.2. Ograniczenia

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.



### 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

#### Skuteczność kliniczna

Z analizy weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 dotyczącej „objęcia refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą” wynika, że:

- w RCT *Clark 1992* wykazano, że zastosowanie CYS 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 CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu, utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny oraz powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok.;
- w badaniu *Markello 1993*:
  - wśród osób nieleczonych CYS obserwowano 8-krotnie wyższe stężenie kreatyniny niż wśród osób leczonych CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim *compliance*,
  - wśród osób rozpoczynających terapię CYS później zanotowano wyższy klirens kreatyniny niż u osób leczonych przed 2 r.ż.,
  - 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 wcześniej rozpoczęto leczenie cysteaminą oraz wysoki *compliance*, tym w późniejszym wieku występuje niewydolność nerek,
  - w grupie pacjentów nieleczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata),
  - w badaniu *Theodoropoulos 1993* u wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach;
- w badaniu *Kimonis 1995* 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 CYS 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;
- w badaniu *Vaisbich 2010* w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CYS w wieku poniżej 2 roku życia odnotowano zwiększenie masy ciała podczas terapii cysteaminą – *z-score* wyjściowy wynosił -4,35 (SD = 2,09), a końcowy -2,78 (SD = 2,46) - wynik IS ( $p < 0,0001$ );
- w badaniu *Greco 2010* zaobserwowano, 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 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 skuteczną w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby.

**Skuteczność praktyczna**

Zarówno w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania jak i w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r. nr AOTM-DS-4351-10/2013 nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną merkaptaminy.

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

**Tabela 6. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
<p><b>Dr hab. n. med. Przemysław Sikora</b> Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie</p>	<p>„Analiza skuteczności leku Cystagon została szczegółowo omówiona w rekomendacji prezesa AOTM (55/2014). Od tego czasu nie nastąpiły żadne istotne fakty poddające w wątpliwość zasadności stosowania tego leku w leczeniu cystynozą nefropatycznej. Doświadczenia własne potwierdzają jego bardzo dobrą skuteczność u pacjentów pediatrycznych, przede wszystkim w zapobieganiu/opóźnieniu rozwoju niewydolności nerek oraz umożliwianiu prawidłowego rozwoju fizycznego (2 pacjentki pozostające pod moją opieką, otrzymujące Cystagon od okresu wczesnego dzieciństwa, obecnie w wieku 8 i 11 lat mają prawidłową funkcję nerek i rozwijają się całkowicie prawidłowo, w tym mają prawidłowe parametry rozwoju fizycznego).”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska</b> Konsultant Krajowy w dz. nefrologii dziecięcej</p>	<p>„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” [Brodin-Sartorius A et al. 2012; Besouev MTP i Levtschenko EN 2014]</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska</b> Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej</p>	<p>„Polskie doświadczenia potwierdzają bardzo dobrą skuteczność Cystagonu u pacjentów pediatrycznych, przede wszystkim w zapobieganiu/opóźnieniu rozwoju niewydolności nerek oraz umożliwianiu prawidłowego rozwoju fizycznego (obecnie w Polsce są 2 pacjentki pozostające pod opieką ośrodka lubelskiego, otrzymujące Cystagon od okresu wczesnego dzieciństwa, obecnie w wieku 8 i 11 lat mają prawidłową funkcję nerek i prawidłowe parametry rozwoju fizycznego).”</p>
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska,</b> <b>prof. nadzw.</b> Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej</p>	<p>„Cysteamina u pacjentów z cystynozą nefropatyczną ogranicza kumulację cystyny w prawie wszystkich tkankach i narządach, prowadzącą do upośledzenia funkcji nerek. O ile jest rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek. Oczekiwany efekt terapeutyczny uzyskano u pacjentów rozpoczynających leczenie przed drugim rokiem życia [Markello et al. 1993]. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że wcześnie rozpoczęta terapia cysteamina opóźnia lub hamuje dysfunkcję kłębków nerkowych i przyspiesza tempo wzrastania, chociaż często nie zapobiega rozwojowi tubulopatii [Gahl et al. 2002, Kleta et al. 2004].”</p>

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono żadnych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane wymienione w ChPL Cystagon. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: wymioty, nudności, biegunka, anoreksja, letarg i gorączka.

Tabela 7. Działania niepożądane wymienione w ChPL Cystagon

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania*
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, encefalopatia
	Niezbyt często	Senność, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, biegunka
	Często	Ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit
	Niezbyt często	Owrzodzenie trawienne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zespół nerczycowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieprzyjemny zapach skóry, wysypka
	Niezbyt często	Zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (gruzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Letarg, gorączka
	Często	osłabienie
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość, omamy

\*W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

1. Cystagon nie podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 1997 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Cystagon (merkaptamina) jest zarejestrowany w:

- w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.

Jednocześnie zdaniem dr hab. n. med. Przemysława Sikory, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, „nie ulega wątpliwości, że leczenie merkaptaminą (cysteaminą) przynosi korzyści pacjentom chorującym na cystynozę nefropatyczną. Dowodzi to ponad 25 lat doświadczeń stosowania tego leku w świecie. Zostało to również omówione rekomendacji Prezesa AOTM (55/2014). Obserwowane przez mnie skutki uboczne stosowania leku są w praktyce niewielkie (m. in. łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy halitoza)”.

W opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „koszty leczenia wielonarządowych zmian przekraczają koszty ocenianej technologii.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „doświadczenia światowe oraz rodzinne wskazują, że leczenie merkaptaminą (cysteaminą) jest konieczne, bowiem przynosi korzyści pacjentom chorującym na cystynozę nefropatyczną. Obserwowane uboczne skutki stosowania leku są w praktyce prawie żadne lub jedynie niewielkie (m.in. łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy halitoza)”.

Według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, „korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają nad ryzykiem stosowania przedmiotowej technologii (ew. łagodne objawy niepożądane).”

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

## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (350 mg 4 x dziennie, co 6 godzin)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) produkt leczniczy Cystagon (merkaptamina) o mocy 150 mg (tożsamej z wnioskowaną) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Wśród produktów leczniczych nier refundowanych zawierających tę samą substancję czynną i wskazanie, co produkt leczniczy Cystagon, dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski, zidentyfikowano n.w. produkt leczniczy:

- Procysbi (cysteamina w postaci dwuwiniianu merkaptaminy) kapsułki o opóźnionym uwalnianiu á 25 mg (60 sztuk) i 75 mg (250 sztuk), zalecany do przyjmowania w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Podmiot odpowiedzialny to Raptor Pharmaceuticals Europe B.V. (Holandia).

Produkt leczniczy Procysbi został dopuszczony do obrotu na terytorium EU w centralnej procedurze rejestracyjnej 06.09.2013 r., FDA dopuściła ww. produkt leczniczy do obrotu 30.04.2013 r.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z pisma Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że do 30 czerwca 2018 roku w Polsce refundowany był program lekowy B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”. Do 30 czerwca 2018 r. w powyższym programie lekowym leczonych było 6 pacjentów.

Zgodnie z informacją przesłaną w dniu 29.10.2018 r. przez dr hab. n. med. Przemysława Sikorę, Kierownika Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, do Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii (POLtube) obecnie zgłoszonych jest 14 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w Polsce, w tym:

- 12 z postacią wczesnodziecięcą (3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 9 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki);
- 2 z postacią młodzieńczą (1 dziecko i 1 dorosły).

W opinii eksperta dr hab. n. med. Przemysława Sikory potencjalnie wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną w Polsce, tj. 14 osób stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

Z opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej wynika, że „wg rejestru PTNefD około 12 pacjentów w Polsce wymagałoby takiej terapii (...)”.

Z opinii prof. dr hab. n. med. Marii Zajączkowskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej, „wszyscy pacjenci z cystynozą nefropatyczną w Polsce, tj. 14 osób” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

Według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej „sześcioro pacjentów leczonych wcześniej w ramach programu lekowego oraz dwoje pacjentów z młodzieńczą postacią cystynozy, którzy również powinni być leczeni cysteaminą” stanowią populację docelową dla ocenianej interwencji.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja chorych ze wskazaniem cystynozą nefropatyczną mogłaby wynieść 1-14 osób.

Koszt jednego opakowania leku Cystagon (merkaptamina) wynosi [redacted] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzymiesięcznego leczenia produktem Cystagon (merkaptamina) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 9 opakowań 100 kapsulek á 150 mg).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 14 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [redacted] brutto do [redacted] brutto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wpływ na wydatki NFZ**

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	1	14	Pismo NFZ, opinia eksperta
Koszt brutto za opakowanie 100 kapsulek á 150 mg	[redacted]	[redacted]	Wniosek MZ
Koszt brutto za 3 miesiące leczenia 9 opakowań 100 kapsulek á 150 mg	[redacted]	[redacted]	
Wydatki NFZ na trzy miesiące (brutto)	[redacted]	[redacted]	Obliczenia własne

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- 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/about-us/publications>
- Belgian Health Care Knowledge Centre <https://kce.fgov.be/en/all-reports>
- Agency for Health Research and Quality <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- New Zealand Guidelines Group [https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im\\_field\\_publication\\_type%3A26](https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- Registered Nurses' Association of Ontario <https://rmao.ca/bpg/guidelines>
- Cystinosis Research Network <https://cystinosis.org/>
- Pubmed [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.10.2018 r. z zastosowaniem słów kluczowych: „lysosomal”, „cystinosis”, „Cystagon”, „cysteamine”. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia cystynoza nefropatyczna. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
T-CiS.bcn Group 2015 (Hiszpania)	<p>Rekomendacje dotyczą opieki nad pacjentami dorosłymi i młodzieżą z cystynożą.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie <b>cysteaminę</b> w leczeniu wszystkich postaci cystynoza nefropatycznej.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i>  <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali istnienie konfliktu interesów</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
ESPN i ERA-EDTA 2014 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczą opieki nad pacjentami dorosłymi i młodzieżą z cystynożą.</p> <p>Wytyczne wskazują, że <b>cysteamina stanowi podstawę terapii</b>, umożliwiając zmniejszenie liczby cystein lizosomalnych w większości tkanek. Ponadto, należy ją stosować u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku i statusu przeszczepu nerki.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i>  <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali istnienie konfliktu interesów</i>  <i>Źródło finansowania: E.L. – Scientific Research, Flanders (F.W.O Vlaanderen) grant 1801110N; W.G. and G.N. – Intramural Research Program of the National Human Genome Research Institute; C.A., P.G., F.E., S.C. and E.L. – Cystinosis Research Foundation</i></p>

Odnaleziono 2 rekomendacje (hiszpańskie z 2015 roku, europejskie z 2014 roku) dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu. Obie odnalezione wytyczne wymieniają cysteaminę (syn. merkaptaminę) jako podstawę terapii w leczeniu cystynoza nefropatycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dz. nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. nadm. Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	„Leczenie Cystagonem (substancja czynna merkaptamina zwana również cysteaminą) jest jedyną metodą przyczynowej terapii cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce. Do 29 czerwca 2018 r. lek ten był refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego pt. „leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD10 E72.0). Wówczas z niejasnych dla mnie powodów został on niespodziewanie usunięty z Obwieszczenia Refundacyjnego Ministra Zdrowia, co skutkowało zamknięciem ww. programu. Stąd też wydaje się, że jedynym sposobem zapewnienia ciągłości leczenia polskich pacjentów z cystynozą nefropatyczną jest refundacja leku Cystagon w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, do czasu jego ponownego umieszczenia na liście refundacyjnej i powrotu programu lekowego.”	„W roku 2014 AOTMiT pozytywnie zaopiniował produkt leczniczy CYSTAGON w programie lekowym: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E72.0) i pacjenci spełniający kryteria byli tym lekiem leczeni. Z kolei 1 grudnia 2017 roku AOTMiT pozytywnie zaopiniował produkt CYSTADROPS – krople do oczu zawierającego cysteaminę.”	„Leczenie Cystagonem (substancja czynna merkaptamina zwana również cysteaminą) jest jedyną metodą przyczynowej terapii cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce. Nieleczono tej rzadkiej choroby prowadzi m. in. do niewydolności nerek i konieczności dializoterapii. Do 29 czerwca 2018 r. lek ten był refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego pt. „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD10 E72.0)”. Niestety z niezrozumiałych powodów lek ten został nagle i niespodziewanie usunięty z Obwieszczenia Refundacyjnego Ministra Zdrowia i ww. program został zamknięty. Dzieci objęte tym programem zostały bez możliwości leczenia. Wszczęto procedurę wyjaśniającą, ale do czasu jego ponownego umieszczenia na liście refundacyjnej i powrotu programu lekowego jedynym sposobem zapewnienia ciągłości leczenia jest refundacja leku Cystagon w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”	„Leczenie objawowe, w tym przewlekłej niewydolności nerek i tubulopatii. Wg mojej wiedzy, niektórzy pacjenci są nadal leczeni Cystagonem w ramach realizacji programu lekowego.”
<b>Interwencje najtątsze</b>	„Leczeniem lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy dostępną w Polsce. Alternatywnym lekiem, niedostępnym w Polsce jest lek o nazwie Procysbi, który zawiera tę samą substancję czynną co Cystagon, jednak ze względu na zmodyfikowaną farmakokinetykę może być podawany 2x/dobę zamiast 4x/dobę. Lek ten jest wielokrotnie droższy od Cystagonu.”	„Leczenie objawowe, które nie zapobiega postępowi choroby, ale spowalnia jej rozwój. Leczenie objawowe, zależne jest od etapu choroby i narządowych pow. kł. Polega ono m. in. na wyrównywaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, utrzymywaniu stanu prawidłowego odżywienia, suplementacji karnityny, leczeniu krzywicy, hormonalnej suplementacji substytucyjnej w niedoczynności tarczycy. Leczenie przewlekłej choroby nerek i schyłkowej niewydolności nerek w cystynozie nie różni się od stosowanego u dzieci z niewydolnością nerek na innym tle. W końcowej fazie choroby stosuje się leczenie nerkozastępcze.”	„Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy dostępną w Polsce. Alternatywnym lekiem, niedostępnym w Polsce jest lek o nazwie Procysbi, który zawiera tę samą substancję czynną co Cystagon, ale jest wielokrotnie droższy.”	„Suplementacja związana z tubulopatią.”

Ekspert	Dr hab. n. med. Przemysław Sikora Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dz. nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Zajączkowska Konsultant Wojewódzki w dz. nefrologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, prof. nadm. Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej
<b>Interwencje najsukuczniejsze</b>	„Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce. Lek ten w powyższym wskazaniu jest stosowany w świecie od lat 90-tych XX wieku (rejestracja w USA w 1994 r., w UE w 1997 r.) i ze względu na udowodnioną skuteczność w zapobieganiu/spowalnianiu następstw uszkodzeń wielonarządowych jest rekomendowany przez międzynarodowe grupy eksperckie. Jak to wyżej wspomniano alternatywnym lekiem, niedostępnym w Polsce jest lek o nazwie Procysbi, który wydaje się mieć porównywalną skuteczność.”	„Preparaty zawierające dwuwinian cysteaminy, które zapobiegają gromadzeniu się cystyny w komórkach i ich uszkodzeniu.”	„Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce. Lek ten w powyższym wskazaniu stosowany jest w świecie od lat 90-tych XX wieku (rejestracja w USA w 1994r., w UE w 1997 r.) i ze względu na udowodnioną skuteczność w zapobieganiu/opóźnianiu następstw wielonarządowych jest rekomendowany przez międzynarodowe grupy eksperckie.”	„W cystynozie nefropatycznej leczenie cysteaminą jest leczeniem z wyboru tzn. najsukuczniejszym leczeniem.”
<b>Interwencje rekomendowane</b>	„Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej dostępną w Polsce i rekomendowaną przez międzynarodowe grupy eksperckie. Znalazło to wyraz w pozytywnej opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24.02.2014 r. (55/2014), która rekomendowała objęciem refundacją lek Cystagon w ramach programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD10 E72.0)”. Od tego czasu nie nastąpiły żadne istotne fakty oparte na danych literaturowych, które zmieniłyby zalecane postępowanie terapeutyczne u pacjentów chorujących na cystynozę nefropatyczną.”	„Rekomendacja nr 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg 100 kapsulek, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (CD-10 E72.0).”	„Leczenie lekiem Cystagon jest jedyną technologią stosowaną w przyczynowym leczeniu cystynozy nefropatycznej dostępną dotychczas w Polsce i rekomendowaną przez międzynarodowe grupy eksperckie. W oparciu o te rekomendacje otwarty został program lekowy „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD 10 E72.0)” po opinii wydanej przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24.02.2014 r. (55/2014)”. ”	„W cystynozie nefropatycznej rekomendowaną technologią w terapii jest leczenie cysteaminą.”

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, opinie ekspertów oraz fakt, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a więc należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).



## 12. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

- 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.)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Cystagon** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cystagon, aktualizacja: 31.08.2018 (data dostępu: 16.10.2018 r.)
- Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 2010 (13), 2: 289-297.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2018-08-29 sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)
- Opracowanie AOTMiT OT.422.9.2017** Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu cystynoza nefropatyczna (ICD20:E72.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.9.2017, 24.11.2017 r. Warszawa.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search #8 and #9 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2018/10/22; Humans; English	57
#12	Search #8 and #9 Filters: Humans; English	252
#11	Search #8 and #9 Filters: Humans	279
#10	Search #8 and #9	356
#9	Search #4 or #7	4285
#8	Search #1 or #3	1475
#7	Search "Cysteamine"[Mesh]	3028
#4	Search (cysteamine*[Title/Abstract] OR mercaptamine*[Title/Abstract] OR cystagon[Title/Abstract])	3307
#3	Search "Cystinosis"[Mesh]	1173
#1	Search Cystino*[Title/Abstract]	1302

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed opracowań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search #8 and #9 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2013/01/01 to 2018/10/22; Humans; English	3
#15	Search #8 and #9 Sort by: Author Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	3
#14	Search #8 and #9 Schema: all Filters: Meta-Analysis; Humans; English	0
#13	Search #8 and #9 Filters: Meta-Analysis; Humans; English	0
#11	Search #8 and #9 Filters: Humans	279
#10	Search #8 and #9	356
#9	Search #4 or #7	4285
#8	Search #1 or #3	1475
#7	Search "Cysteamine"[Mesh]	3028
#4	Search (cysteamine*[Title/Abstract] OR mercaptamine*[Title/Abstract] OR cystagon[Title/Abstract])	3307
#3	Search "Cystinosis"[Mesh]	1173
#1	Search Cystino*[Title/Abstract]	1302

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań pierwotnych i opracowań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2018 r.)

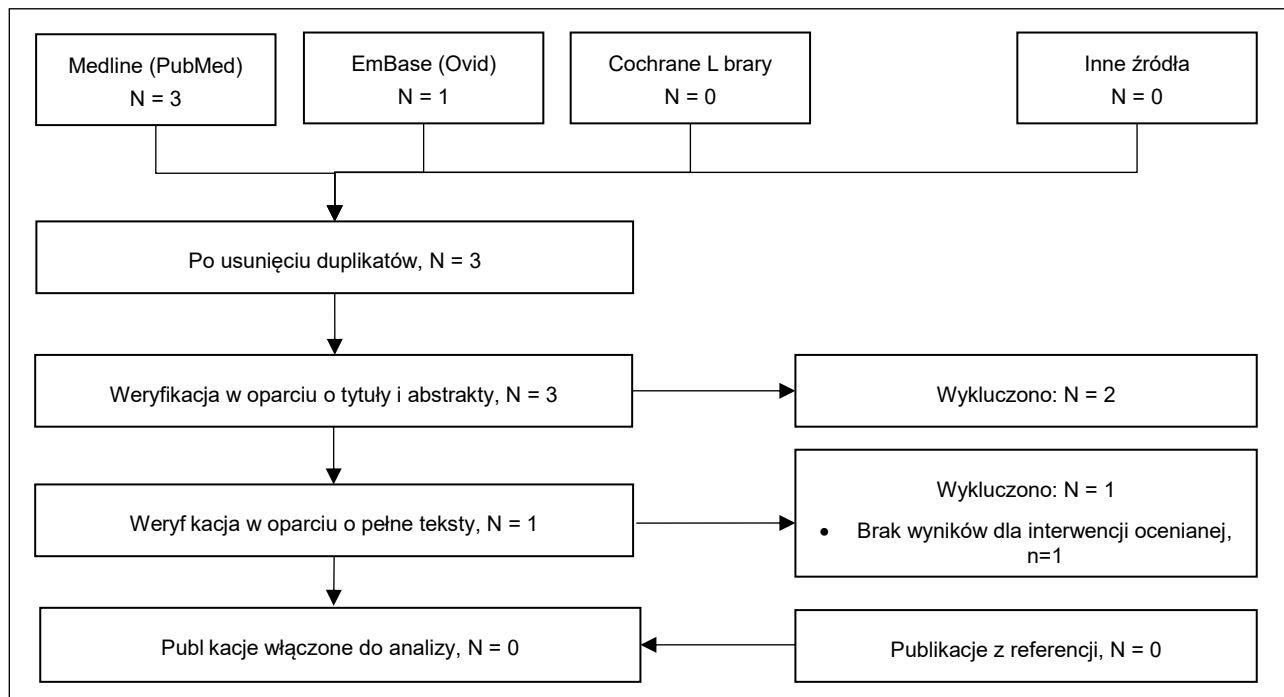
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Cystino*":ab,kw,ti.	1143
2	exp cystinosis/	1248
3	(cysteamine* or mercaptamine* or cystagon).ab,kw,ti.	2535
4	exp mercaptamine/	2692
5	1 or 2	1392
6	3 or 4	3420
7	5 and 6	553
8	limit 7 to (human and english language and yr="2013 - 2018" and (article or article in press))	76
9	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	1

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2018 r.)

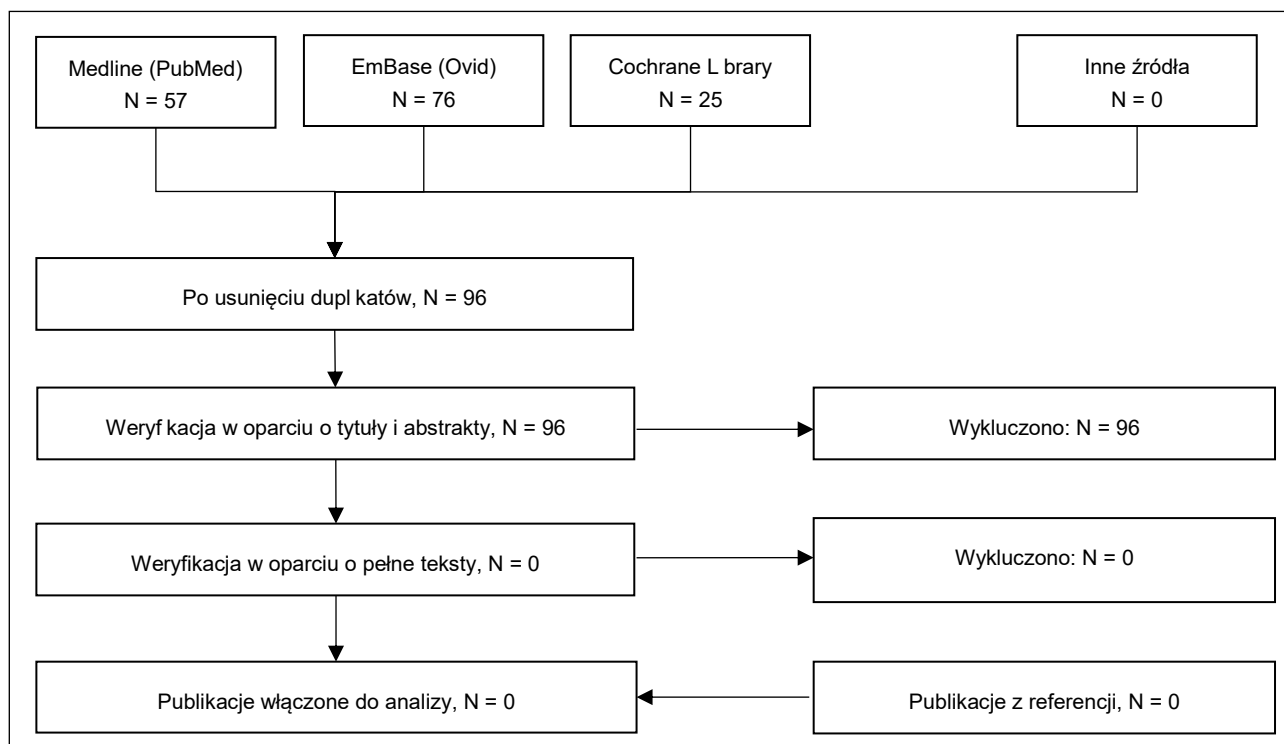
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cystinos*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#2	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	20
#3	(cysteamine* or mercaptamine*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61
#4	MeSH descriptor: [Cysteamine] explode all trees	28
#5	(cystagon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#6	#1 or #2	34
#7	#3 or #4 or #5	61
#8	#6 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Oct 2018	13
#9	#8 in Reviews, Other Reviews	0
#10	#8 in Trials	25

## 13.2. Diagramy selekcji badań

### Badania wtórne



### Badania skuteczności klinicznej



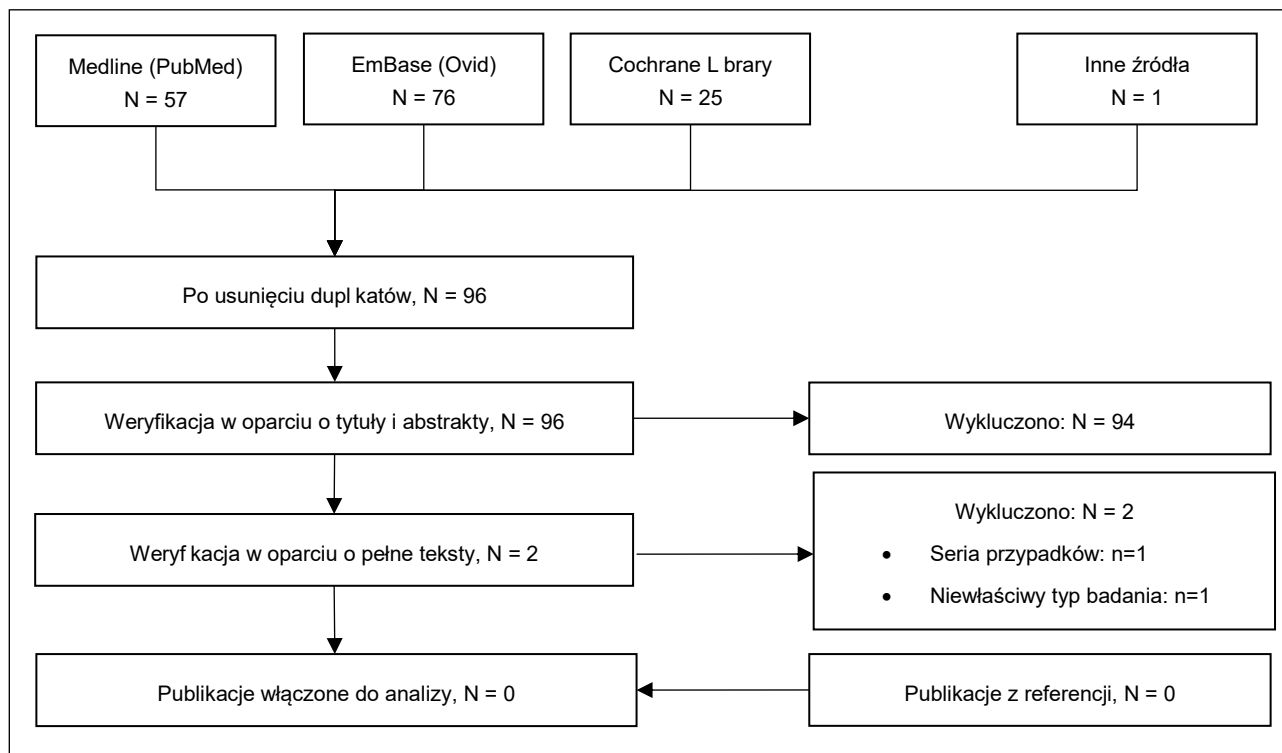
**Badania skuteczności praktycznej****13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu**

Tabela 15. Lista badań wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
<b>Badania wtórne</b>		
1	Medic G et al. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017 Nov;33(11):2065-2076. doi: 10.1080/03007995.2017.1354288. Epub 2017 Aug 3.	Brak wyników dla interwencji ocenianej
<b>Badania pierwotne</b>		
2	Arcieta G. et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2015 Mar;30(3):475-80. doi: 10.1093/ndt/gfu329. Epub 2014 Oct 26.	Niewłaściwy typ badania
3	Ahlenstiel-Grunow T. et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2017 Jan;32(1):91-97. Epub 2016 Jun 27.	Seria przypadków