



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: CISTEAMINĂ

**INDICAȚIA:** tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii

**Data depunerii dosarului**

**31.10.2019**

**Număr dosar**

**5592**

**PUNCTAJ: 65**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cisteamină

1.2.1. DC: PROCYSBI 25 mg capsule

1.2.2. DC: PROCYSBI 75 mg capsule

1.3 Cod ATC: A16AA04

1.4. Data eliberării APP: 10.09.2013

1.5. Deținătorul APP: Chiesi Farmaceutici S.p.A.

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Capsule gastrorezistente
<b>Concentrații</b>	25 mg, 75 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului Procysbi 25 mg</b>	Cutie cu 1 flac. din PEID x 60 caps. gastrorezistente
<b>Mărimea ambalajului Procysbi 75 mg</b>	Cutie cu 1 flac. din PEID x 250 caps. gastrorezistente

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018 cu modificările și completările ulterioare:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Procysbi 25 mg</b>	<b>2445,70 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Procysbi 25 mg</b>	<b>40,76 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Procysbi 75 mg</b>	<b>29756,54 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Procysbi 75 mg</b>	<b>119,02 Lei</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Procysbi:





Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.	Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m <sup>2</sup> /zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m <sup>2</sup> /zi. <i>Pentru copii și adolescenți diagnosticați recent</i> Doza de întreținere țintă de 1,3 g/m <sup>2</sup> /zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul nr.1	Tratament cronic.

**Tabelul 1. Dozele de întreținere în funcție de suprafață și greutate:**

Greutate în kilograme	Doza recomandată în mg La fiecare 12 ore*
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
> 50	1000

\* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi.

#### *Grupe speciale de pacienți*

#### **Pacienți cu tolerabilitate scăzută**

Pacienții cu tolerabilitate mai scăzută au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m<sup>2</sup> /zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate.



### ***Pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant***

Ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

### ***Pacienți cu insuficiență renală***

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

### ***Pacienți cu insuficiență hepatică***

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

## **2.GENERALITĂȚI PRIVIND CISTINOZA NEFROPATICĂ**

Este o afecțiune autozomal recesivă în care stocarea în lizozom este alterată cu acumularea de cistină în organe ca rinichiul, corneea (fotofobie), măduva osoasă, tiroida (hipotiroidism), noduli limfatici, ficat și splina. În țările vestice cistinoza este cea mai frecventă afecțiune responsabilă de sindromul Fanconi. Prevalența bolii la naștere este estimată la aproximativ 1 / 100.000 – 1 / 200.000.

Cistinoza infantilă este cea mai frecventă formă și se manifestă prin deficit de creștere, poliurie, polidipsie, deshidratare, pierderi hidro-electrolitice, aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie, acidoză renală tubulară în jurul vârstei de 6-12 luni. Unii dintre pacienți pot dezvolta rahitism rezistent la vitamina D secundar fosfaturiei, cu deficit de creștere însemnat. În absența tratamentului acești copii pot ajunge la insuficiență renală în jurul vârstei de 10 ani.

Afectarea oculară cauzată de depunerile de cistină în corneea este responsabilă de fotofobie care apare de obicei după vârsta de 3 ani. Depunerile de cistină în diferite organe duc progresiv la hipotiroidism, diabet insulino-dependent, hepatosplenomegalie cu hipertensiune portală la unii pacienți și afecțiune musculară și cerebrală. În absența unui tratament specific, boala progresează până la insuficiența renală în stadiu avansat înainte de vârsta de 10 ani.

Primele simptome ale cistinozei juvenile (< 5% dintre pacienți), apar de obicei în jurul vârstei de 6-8 ani, cu o formă mai ușoară de tubulopatie proximală și / sau proteinurie în sindromul nefrotic. Progresia spre insuficiență renală are loc mai târziu decât în forma infantilă. În cele din urmă, forma oculară este observată la adulții care sunt în general asimptomatici și pot suferi doar de fotofobie. La examenul histopatologic se evidențiază leziuni ale tubilor contorți proximali, leziuni ale podocitelor (devin celule gigante multinucleate) și prezența cristalelor de cistină în celulele interstițiale și în cele podocitare. Depunerea cristalelor de cistină în corneea determină fotofobie. Pacienții cu cistinoză oculară nu prezintă afectare renală.



Cistinoza se datorează unui defect în transportul cistinei din lizozomi. Gena cauzală, CTNS (17p13), codifică cistinosina, o proteină membrană lizozomală. Mutațiile grave trunchiante provoacă o boală mai severă (formă infantilă), în timp ce mutațiile care permit funcția reziduală a proteinei provoacă fenotipuri mai ușoare (juvenile sau oculare).

Diagnosticul se bazează pe analiza sângelui și a urinei care prezintă caracteristici ale sindromului Fanconi renal (acidoză metabolică, hipokalemie, hipofosfatemie, hiperaminoacidurie, glicozurie, proteinurie cu greutate moleculară mică), detectarea cristalelor de cistină în cornee și determinarea nivelurilor crescute de cistină în leucocite. Este confirmată prin analiza genelor CTNS.

Diagnosticul diferențial include alte boli care provoacă sindromul Fanconi renal (sindrom Lowe, boala Dent, galactozemie, intoleranță la fructoză, tirozinemie, nefropatii mitocondriale, boala Wilson, sindrom Fanconi-Bickel, intoleranță la proteine lisinurice, sindroame idiopatice Fanconi, sindrom Fanconi secundar din cauza toxicității medicamentoase sau a drogurilor, abuz de substanțe, recuperarea necrozei tubulare acute), boli care provoacă fosfaturie și rahitism și proteinurie de etiologie necunoscută. Diagnosticul genetic prenatal este posibil în familiile cu un copil afectat anterior. Transmiterea este autosomal recesivă. Consilierea genetică este recomandată familiilor afectate. Riscul de transmitere a bolii este de 25% atunci când ambii părinți nu sunt transportatori neafecți; severitatea bolii depinde de mutație<sup>1</sup>.

Sunt descrise trei forme clinice de cistinoză, definite în funcție de vârsta de debut a primelor simptomele și gravitatea lor: forma clasică a sugarului, forma intermediară sau juvenilă tardivă și forma adultului, foarte rară, și adesea doar oculară.

Așa-numita cistinoză nefropatică infantilă, caracterizată prin nefropatie, reprezintă forma cea mai frecventă (95% dintre pacienți) și cea mai severă. Primele simptome apar în timpul primului an de viață, în general între 4 și 6 luni. Tabloul clinic include un sindrom poliuro-polidipsic și o încetinire a creșterii statutoponderală importantă, secundare unui sindrom tubular proximal generalizat, sindromul De-Toni-Debré-Fanconi, însoțit de tulburări hidroelectrolitice severe. Fără tratament specific, boala progresează spontan până la insuficiența renală în stadiu terminal în jurul vârstei de 10 ani.

Afectarea oculară este de asemenea precoce și se manifestă mai întâi prin cristale de cistină în cornee provocând fotofobie și rupere, ulterior disconfort vizual semnificativ. Depozitele de cistină din retină apar mai târziu, dar pot provoca orbire. Alte organe sunt afectate ulterior: hipotiroidism și diabet, infiltrarea ficatului și a splinei cu distrugerea trombocitelor din sânge, deficit muscular, tulburări de înghițire și posibile leziuni neurologice la vârsta adultă.

Managementul optim al cistinozei este condiționat de un diagnostic precoce al bolii și se bazează atât pe tratamentul specific, cât și pe cel simptomatic.



Imediat ce diagnosticul este pus, trebuie instituit un tratament simptomatic nespecific care să compenseze efectele sindromului Fanconi și pierderea de apă și electroliți. Complicațiile extra-renale cauzate de acumularea de cistină în toate organele trebuie de asemenea, să fie gestionate pentru a îmbunătăți supraviețuirea pacientului și calitatea vieții acestuia. Cisteamina este în prezent singurul tratament specific disponibil pentru epuizarea conținutului de cistină lizozomică și, prin urmare, limitează acumularea acesteia în organe, tratament care a transformat managementul și prognosticul cistinozei. Obiectivul terapeutic este de menținere a unui nivel de cistină intra-leucocitară sub 1 nmol hemicistină/mg proteină. Acest tratament trebuie început imediat după diagnosticul bolii și trebuie continuat pe viață.

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...].

Conform site-ului [www.orpha.net](http://www.orpha.net), portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, **cistoza (defect proteic al transportului de cistină)** este clasificată ca și boală rară, având alocat numărul **ORPHA: 213 cistoza (defect proteic al transportului de cistină)**.

Prin decizia din 20.09.2010 medicamentul Procysbi este desemnat ca orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului pentru indicația: tratamentul cistinozei. Acesta fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. (EU/3/10/778). Ulterior, în 10.09.2013, pe baza datelor transmise și a discuției științifice din cadrul COMP, s-a stabilit faptul că Procysbi îndeplinește în continuare criteriile pentru desemnarea ca medicament orfan recomandarea fiind menținerea acestuia în Registrul comunitar al medicamentelor orfane.

### **5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Cisteamină** în indicația *tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu*



leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii”, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 2: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Inotuzumab Ozogamicin cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referință	Concluzii raport
HAS	19.11.2016	aviz	- Comisia a avizat favorabil înscrierea în lista pentru rambursare, beneficiu terapeutic <b>important</b> , procentul de rambursare propus fiind de 65%
NICE			- Nu are raport de evaluare
SMC			- Nu are raport de evaluare
IQWiG/ G-BA			- Nu are raport de evaluare

## 6 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Cisteamină este rambursat în 5 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Irlanda.

## 7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Cisteamină în statele membre ale UE – 5 state	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>65</b>





## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cisteamină pentru indicația: *“tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii”* întrunește punctajul de admitere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cisteamină pentru indicația: *“tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii”*

### Referințe bibliografice:

1. RCP Procysbi disponibil la [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191029146331/anx\\_146331\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191029146331/anx_146331_ro.pdf) accesat iunie 2020;
2. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=213](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=213) accesat iunie 2020;
3. Avis HAS disponibil la [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15276\\_PROCYSBI\\_PIC\\_REEV\\_Avis%202\\_CT15276.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15276_PROCYSBI_PIC_REEV_Avis%202_CT15276.pdf)

Raport finalizat în data de: 22.06.2020

Director DETM  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu