



(21448) PROCYSBI, Chiesi SA

Aufnahme in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) per 1. Juli 2024

1 Zulassung Swissmedic

PROCYSBI wurde von Swissmedic per 16. August 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„PROCYSBI ist zur Behandlung der nachgewiesenen nephropathischen Cystinose indiziert. Mercaptamin bremst die Anhäufung von Cystin in bestimmten Zellen (z.B. Leukozyten, Muskel- und Leberzellen) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose; bei frühzeitigem Behandlungsbeginn verzögert Mercaptamin die Entstehung eines Nierenversagens.

Für Patienten unter einem Jahr liegen keine klinischen Daten vor.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Mercaptamin (Cysteamin) ist das einfachste stabile Aminothiol und ein Abbauprodukt der Aminosäure Cystein. Mercaptamin ist in den Lysosomen an einer Thiol-Disulfid-Austauschreaktion beteiligt, bei der Cystin in Cystein und ein gemischtes Cystein-Mercaptamin-Disulfid umgewandelt wird, die bei Patienten mit Cystinose beide aus den Lysosomen austreten können. Dadurch verringert sich der Cystingehalt in den Organen, wodurch Schädigungen dieser Organe begrenzt werden.

Standard of Care

Cystinose ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit. Cystin stammt aus dem Proteinabbau in den Lysosomen von Zellen. Freies Cystin wird normalerweise durch die Lysosomenmembran zum Cytosol transportiert, wo es nach seiner Umwandlung in Cystein wiederverwendet wird. Bei der Cystinose reichert sich Cystin in den Lysosomen aufgrund eines Defekts im Gen, das Cystinosin kodiert, an. Cystin ist schwer löslich und bildet mit zunehmender Konzentration Kristalle.

Es werden die infantile, die juvenile und die adulte Form unterschieden. Die ersten klinischen Anzeichen einer infantilen Cystinose treten im Alter zwischen drei und sechs Monaten auf. Sie sind grösstenteils auf eine eingeschränkte proximale tubuläre Reabsorptionskapazität zurückzuführen, die zu verschiedenen Manifestationen des De-Toni-Debré-Fanconi-Syndroms führt. Die ersten Symptome der juvenilen Cystinose treten normalerweise im Alter von acht Jahren auf. Die Manifestationen des Fanconi-Syndroms sind weniger schwerwiegend oder nicht vorhanden, die Proteinurie kann im nephrotischen Bereich liegen und terminales Nierenversagen tritt nach dem 15. Lebensjahr auf. Die adulte (okuläre) Cystinose ist durch das Vorhandensein von Cystin-Kristallen im Auge und im Knochenmark gekennzeichnet. Patienten können unter Photophobie leiden, wobei die Diagnose durch die Beobachtung von Hornhautkristallablagerungen durch den Augenarzt gestellt wird. Alle systemischen Manifestationen der anderen Formen der Cystinose sind nicht vorhanden.

Der Cystingehalt in den Leukozyten (white blood cell (WBC) cystine) ist ein akzeptierter Biomarker für den Cystinabbau und wird zur therapeutischen Überwachung verwendet. Die Leukozyten gesunder Personen und von Personen, die für Cystinose heterozygot sind, haben einen Cystingehalt von unter 0.2 bzw. normalerweise unter 1 nmol ½ Cystin/mg Protein (bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay). Bei Personen mit Cystinose liegt der leukozytäre Cystingehalt dagegen bei über 2 nmol ½ Cystin/mg Protein.

Mercaptamin ist die einzige verfügbare Behandlungsoption für Patienten mit Cystinose.

Studie 1

Langman CB et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. The Journal of pediatrics 165.3 (2014): 528-533

In einer offenen, nicht-kontrollierten Verlängerungsstudie wurden Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit nephropathischer Cystinose eingeschlossen, die keine transplantierten Nieren hatten und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von >30 ml/min/1.73 m² aufwiesen. Diese Patienten hatten zuvor erfolgreich an der Studie RP103-03 teilgenommen. Insgesamt nahmen 40 Patienten an der Verlängerungsstudie teil, von denen 25 Kinder im Alter von 6 bis ≤12 Jahren und 15 Patienten im Alter von 12 bis ≤21 Jahren waren.

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten die gleichen Dosierungen wie am Ende der vorangegangenen Studie. Im Verlauf der Studie wurden die Dosierungen entsprechend angepasst. Über den Zeitraum von 24 Monaten wurden die mittleren WBC-Cystin-Spiegel jederzeit optimal kontrolliert und blieben unter dem Wert von <1 nmol ½ Cystin/mg Protein. Diese optimale Kontrolle wurde zusätzlich durch eine Verringerung der durchschnittlichen Dosis von Mercaptamin ermöglicht, die im gleichen Zeitraum verabreicht wurde, und zwar von 43.5 ± 10.8 auf 40.1 ± 13.1 mg/kg/d (p=0.05).

Die Studie ergab keine signifikanten Veränderungen im Wachstum oder im Body-Mass-Index (BMI) der Patienten. Die eGFR blieb während der gesamten Studiendauer stabil, mit einem Ausgangswert von 63 ml/min/1.73 m² und einem Wert von 57 ml/min/1.73 m² nach 24 Monaten (p=0.32).

Signifikante Verbesserungen wurden jedoch in der Lebensqualität der Patienten festgestellt, gemessen anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedSQL). Diese Verbesserungen traten in den Bereichen soziale Funktion (p=0.049), Schulfunktion (p=0.004) und Gesamtfunktion (p=0.048) auf.

Studie 2

Langman CB et al. An Open-Label, Safety and Effectiveness Study of Cysteamine Bitartrate, Delayed-release Capsules (RP103) in Cysteamine Treatment Naïve Patients with Cystinosis.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Phase-IIIb-Studie wurden Mercaptamin-naive Patienten im Alter von unter sechs Jahren mit Cystinose und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von >20 ml/min/1.73 m² eingeschlossen. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurde RP103 (Mercaptaminbitartrat mit verzögerter Freisetzung) zweimal täglich nach einem zwei-stündigen Fasten verabreicht. Zu Beginn erhielten die Patienten eine Anfangsdosis, die ein Viertel der angestrebten Erhaltungsdosis entsprach, die basierend auf Alter, Gewicht und Körperoberfläche festgelegt wurde. Die angestrebte Erhaltungsdosis für Kinder unter sechs Jahren betrug 1 g/m²/d in zwei aufgeteilten Dosen. Die Dosis wurde schrittweise alle zwei Wochen um 10% erhöht, basierend auf den WBC-Cystin-Spiegeln, die 30 Minuten nach der morgendlichen Einnahme gemessen wurden, bis der WBC-Cystin-Spiegel <1 nmol ½ Cystin/mg Protein erreicht wurde.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die den WBC-Cystin-Spiegel von <1 nmol ½ Cystin/mg Protein erreichten. Die Studie zeigte bei 15 Patienten unter sechs Jahren eine signifikante Abnahme der mittleren WBC-Cystin-Konzentration von 3.2 ± 2.95 auf 0.8 ± 0.76 nmol ½ Cystin/mg Protein vom ersten Tag bis zum Ende der Studie. Der Anteil der Patienten, die nach Beginn der Behandlung eine WBC-Cystin-Konzentration von <1 nmol ½ Cystin/mg Protein erreichten, stieg im Verlauf der Behandlungsdauer an, von 6 von 15 (40.0%) in Woche 2 auf 8 von 13 (61.5%) in Woche 12 und schliesslich auf 10 von 13 (76.9%) am Ende der Studie.

Die mittlere Körpergrösse stieg von 77.5 ± 7.17 cm am ersten Tag auf 87.9 ± 7.53 cm am Ende der Studie. Die mittleren z-Werte basierend auf CDC-Wachstumstabellen als Referenzpopulation betrugen -3.16 ± 1.55 am Tag 1 und 0.11 ± 1.96 am Studienende. Das mittlere Körpergewicht stieg von 9.0 ± 2.01 kg am ersten Tag auf 11.5 ± 2.26 kg am Ende der Studie, wobei die mittleren z-Werte basierend auf CDC-Wachstumstabellen als Referenzpopulation von -3.98 ± 2.07 am Tag 1 auf -1.10 ± 1.78 am Studienende anstiegen. Die mittleren z-Werte für Gewicht-zu-Grösse basierend auf CDC-Wachstumstabellen als Referenzpopulation betrugen -1.79 ± 1.13 am Tag 1 und -1.26 ± 1.11 am Studienende. Die mittlere Körperoberfläche stieg von 0.443 ± 0.0704 m² am ersten Tag auf 0.527 ± 0.0733 m² am Studienende.

Studie 3

Ahlenstiel-Grunow T et al. Switching from immediate-to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. Pediatric Nephrology 32.1 (2017): 91-97.

In einer retrospektiven Studie wurden die klinischen Daten pädiatrischer Patienten analysiert, die von Mercaptamin Hartkapseln mit sofortiger Freisetzung (IR) auf Mercaptamin Hartkapseln mit verzögerter Freisetzung (ER) umgestellt wurden. Zwölf Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, mit einem Durchschnittsalter von 12.5 Jahren (im Bereich von 1 bis 18 Jahren). Am Ende des Studienzeitraums erhielten 10 dieser Patienten Mercaptamin mit verzögerter Freisetzung.

Von den 12 Familien, die zu einer Änderung der Mercaptamin-Therapie befragt wurden, stimmten 11 einer Umstellung auf die ER-Formulierung zu. Die wichtigsten Gründe für eine Umstellung waren "Schwierigkeiten mit der nächtlichen Verabreichung von IR-Mercaptamin" (n=9), gefolgt von einer unzureichenden Krankheitskontrolle im Sinne eines zu hohen Cystinspiegels in den Leukozyten (n=2). Weitere Gründe für den Wechsel der Medikation waren mangelnde Compliance und Mundgeruch. Der Grund für den Nichtwechsel der Medikation war ein sehr stabiler Zustand und die gute Verträglichkeit von IR-Mercaptamin (n=1). Bei 8 der 11 Patienten, die auf die ER-Formulierung umgestellt wurden, traten keine Schwierigkeiten auf, es gab keine Komplikationen oder zusätzliche Nebenwirkungen.

Die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren konnte bei einem von drei Patienten gestoppt werden.

Für 5 Patienten lagen eGFR-Werte nach 13 bis 15 Monaten Follow-up vor. Die mittleren eGFR-Werte blieben stabil, mit einem Median von $67 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ sowohl vier Monate vor als auch ein Jahr nach dem Wechsel.

Informationen zu den Dosen bei den Nachuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten nach dem Wechsel lagen für jeweils 7 bzw. 5 Patienten vor. Die medianen ER-Mercaptamin-Dosen pro Körperoberfläche pro Tag bei den Nachuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten betrugen jeweils $1.0 \text{ g/m}^2/\text{d}$ (Bereich 0.6–1.4) bzw. $0.9 \text{ g/m}^2/\text{d}$ (Bereich 0.5–1.4).

Die WBC-Cystin-Spiegel konnten nach der Umstellung auf ER-Mercaptamin im Bereich des therapeutischen Ziels gehalten werden. Der Median aller Werte vor und nach der Umstellung lag jeweils bei $1 \text{ nmol/mg Protein}$ (Bereich 0.2–5.7 bzw. 0–2.5 nmol/mg Protein).

Studie 4

Langman CB et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 7.7 (2012): 1112-1120.

In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Crossover-Phase-III-Studie wurden Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit nephropathischer Cystinose ohne transplantierte Nieren und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mehr als $30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, die auf eine stabile Dosis Cystagon eingestellt waren, in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wiesen einen WBC-Cystin-Spiegel von $\leq 2.0 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$ auf. Insgesamt nahmen 43 Patienten an der Studie teil.

Die Patienten erhielten nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase entweder RP-103 (Mercaptaminbitartrat mit verzögerter Freisetzung) oder Cystagon (Mercaptaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung) für jeweils 3 Wochen. Während der Behandlung mit RP103 wurden Protonenpumpenhemmer abgesetzt, um einen optimalen pH-Wert im Magen aufrechtzuerhalten. Die WBC-Cystin-Spiegel wurden zu Beginn der Run-in-Phase und am Ende der Studienphasen an drei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen.

Der primäre Endpunkt basierte auf dem Vergleich zwischen RP103 und Cystagon, wobei die WBC-Cystin-Spitzenwerte jeden Morgen an drei aufeinanderfolgenden Tagen am Ende jeder der entsprechenden dreiwöchigen Crossover-Behandlungsphasen gemessen wurden.

Für die primäre Per-Protokoll-Wirksamkeitsanalyse wurden 39 Patienten berücksichtigt. Der maximale WBC-Cystin-Spiegel betrug im Cystagon-Arm 0.54 ± 0.05 nmol $\frac{1}{2}$ Cystin/mg Protein und im RP103-Arm 0.62 ± 0.05 nmol $\frac{1}{2}$ Cystin/mg Protein. Die mittlere Differenz betrug 0.08 nmol $\frac{1}{2}$ Cystin/mg Protein (95.8%-CI: 0.00 – 0.16 ; $p < 0.0001$). Die Nichtunterlegenheit konnte gezeigt werden, da der obere Wert des Konfidenzintervalls unterhalb der vordefinierten Grenze von 0.3 lag.

Zur Auswertung der sekundären Endpunkte wurde am dritten Tag eine vollständige pharmakokinetische Auswertung durchgeführt. Bei RP103 war die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T_{max}) im Vergleich zu Cystagon länger (187 ± 89 min vs. 72 ± 31 min), und die Plasma-Clearance war vergleichbar (1.11 ± 0.58 l/min vs. 1.33 ± 0.50 l/min).

Sicherheit / Verträglichkeit

Sehr häufige Nebenwirkungen sind Anorexie, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Lethargie und Pyrexie. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Bauchschmerzen, Mundgeruch, Dyspepsie, Gastroenteritis, abnormaler Körpergeruch, Hautausschlag Asthenie und abnormale Leberfunktionstests.

Medizinische Leitlinien

UpToDate – Cystinosis (2024)

Cysteamine – We recommend treating all patients with cysteamine as soon as the diagnosis of cystinosis is confirmed (Grade 1B). Early treatment with cysteamine decreases and delays the risk of ESKD, hypothyroidism, and diabetes and improves growth and survival.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegt eine randomisierten Cross-Over-Studie von PROCYSBI im Vergleich zu CYSTAGON vor. Die Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (PROCYSBI) ist der Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (CYSTAGON) nicht unterlegen in Bezug auf die WBC-Cystin-Spiegel.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

PROCYSBI war gegenüber CYSTAGON nicht unterlegen in Bezug auf die WBC-Cystin-Spiegel. In der Verlängerungsstudie waren die mittleren WBC-Cystin-Spiegel mit PROCYSBI über einen Zeitraum von 24 Monaten optimal kontrolliert.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmäßig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es werden eine Packung mit 60 magensaftresistenten Kapseln, 25 mg und eine Packung mit 250 magensaftresistenten Kapseln, 75 mg angeboten.

PROCYSBI sollte alle 12 Stunden eingenommen werden. Patienten, die Mercaptamin mit sofortiger Freisetzung einnehmen, können auf eine tägliche Gesamtdosis PROCYSBI umgestellt werden, die ihrer vorigen täglichen Gesamtdosis Mercaptamin mit sofortiger Freisetzung entspricht.

Bei neu diagnostizierten erwachsenen Patienten sollte die Dosis zu Behandlungsbeginn 1/6 bis 1/4 der angestrebten Erhaltungsdosis betragen. Die angestrebte Erhaltungsdosis beträgt 1.3 g/m²/Tag, aufgeteilt auf zwei Gaben mit Einnahme im Abstand von 12 Stunden. Die Dosis sollte alle 4-6 Wochen erhöht werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt und der Cystingehalt der Leukozyten über 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegt. Die empfohlene Höchstdosis Mercaptamin beträgt 1.95 g/m²/d. Die Anwendung höherer Dosen als 1.95 g/m²/d wird nicht empfohlen.

Bei neu diagnostizierten Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter sollte die Dosis zu Behandlungsbeginn 1/6 bis 1/4 der angestrebten Erhaltungsdosis betragen. Diese kann bei Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren alle 2 Wochen und bei älteren Kindern alle 4-6 Wochen bis zur angestrebten Erhaltungsdosis erhöht werden. Die angestrebte Erhaltungsdosis von 1.3 g/m²/d kann entsprechend der folgenden Tabelle angenähert ermittelt werden, wobei sowohl die Körperoberfläche als auch das Körpergewicht des Patienten berücksichtigt wird. Die Anwendung höherer Dosen als 1.95 g/m²/d wird nicht empfohlen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (27.06.2013)

Cystinosis is a serious and debilitating disease with a number of complications like the renal Fanconi syndrome. A number of patients suffer from end stage renal failure already by the end of the first decade of life. At present Cystagon (mercaptamine bitartrate) is the only treatment option available for cystinosis patients. To maintain the cystine levels at low levels, Cystagon should be dosed every 6 hours. The clinical efficacy of PROCYSBI has been shown to be similar to the one of the reference product. Twice daily dosing schedule can be considered as an improvement in daily life of these patients and may increase the compliance.

Throughout PROCYSBI clinical development programme, gastrointestinal adverse effects were the most frequently reported, particularly in patients receiving RP103 treatment when asked to stop using PPIs. The Applicant has presented data to show that the concomitant use of medication increasing the gastric pH (antacids) do not influence the delayed release characteristics of PROCYSBI.

No new safety signals have been observed during the studies and it can be considered that the safety profile of cysteamine is well established. Although the long-term safety data of PROCYSBI are limited, the safety profile is expected to be similar to that of the reference product. The available Cystagon post-marketing data can be considered reassuring in this respect. Batches used during the clinical studies contained up to 10% less cysteamine than the proposed label claim due to a calculation error. An increase in amount of active substance is, from an efficacy perspective, acceptable since patients are dosed individually depending on their WBC cystine levels. The mean total daily dose of RP-103 in the pivotal study was 82% of the incoming Cystagon dose and therefore, an increase of amount is not a safety issue.

Beurteilung ausländischer Institute

SMC (06.10.2023)

ADVICE: following a second resubmission assessed under the orphan medicine process **mercaptamine (Procysbi®)** is not recommended for use within NHSScotland.

Indication under review: treatment of proven nephropathic cystinosis. Cysteamine reduces cystine accumulation in some cells (e.g. leukocytes, muscle and liver cells) of nephropathic cystinosis patients and, when treatment is started early, it delays the development of renal failure.

A phase III, open-label, crossover study demonstrated that extended-release mercaptamine (Procysbi®) was non-inferior to immediate-release mercaptamine in control of white blood cell cystine levels in patients with nephropathic cystinosis who were previously controlled on mercaptamine therapy. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

NCPE (15.11.2017)

As compared with cysteamine immediate release PROCYSBI treatment is not associated with significant additional health outcome benefits and cannot be considered a cost-effective alternative to the current standard of care CYSTAGON. In view of this the NCPE does not recommend reimbursement of the cysteamine bitartrate delayed release preparation PROCYSBI at the submitted price.

HAS (19.10.2016)

- La cystinose néphropathique est une maladie métabolique héréditaire rare, et grave, caractérisée par une accumulation lysosomale d'un acide aminé, la cystine. Sans traitement, elle évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. En dehors des reins, l'œil est également atteint par des dépôts cornéens de cystine. L'accumulation de cystine dans les organes peut être responsable de nombreuses complications telles qu'une hypothyroïdie ou une hépatosplénomégalie.
- Cette spécialité est un traitement à visée préventive des complications de la cystinose.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe une alternative médicamenteuse également à base de bitartrate de cystéamine, la spécialité CYSTAGON sous forme de gélule à libération immédiate.
- PROCYSBI est un traitement de première intention de la cystinose néphropathique.
 - Intérêt de santé publique :
En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de PROCYSBI dans la cystine néphropathique n'est pas modifiée. Pour rappel, sur la base des données disponibles il avait été conclu à l'absence d'impact supplémentaire de PROCYSBI sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROCYSBI reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la cystinose néphropathique confirmée » et aux posologies de l'AMM.

[...]

Les données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. Ainsi, la Commission considère que PROCYSBI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de cystinose néphropathique.

Medizinischer Bedarf

Cystinose ist chronische Erkrankung, die zu einer abnormalen Anreicherung der Aminosäure Cystin in verschiedenen Organen und Geweben des Körpers wie Nieren, Augen, Muskeln und Bauchspeicheldrüse und Gehirn führt. Die Akkumulation von Cystin kann unter anderem zu Nierenversagen, Muskel Schwund, Schluckbeschwerden, Diabetes, Hypothyreose, Hirnatrophie, Photophobie, Erblindung, Hornhautgeschwüren und Atemstörungen führen. Ohne Behandlung entwickeln Kinder mit nephropathischen Cystinose normalerweise ein terminales Nierenversagen oder sterben vorzeitig. Die Lebensqualität der Patienten ist im Vergleich zu Nichtbetroffenen stark eingeschränkt. Eine frühzeitige Therapie mit Mercaptamin kann die Progression der Krankheit bis zu einem terminalen Nierenversagen verzögern. PROCYSBI ist das einzige in der Schweiz zugelassene Arzneimittel zur Therapie der nephropathischen Cystinose.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Mit den angebotenen Dosisstärken können die individuellen Dosen verabreicht werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV),

- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV) aus UK und einem Wechselkurs zu Fr. 1.12/GBP. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
60 magensaftresistente Hartkapseln, 25 mg	Fr. 329.25
250 magensaftresistente Hartkapseln, 75 mg	Fr. 4115.66

- zu linearen Preisen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
60 magensaftresistente Hartkapseln, 25 mg	Fr. 329.25	Fr. 374.50
250 magensaftresistente Hartkapseln, 75 mg	Fr. 4115.63	Fr. 4492.40

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.06.2027

„Die Anwendung von PROCYSBI hat gemäss den Angaben der von Swissmedic genehmigten Fachinformation zu erfolgen:

Die Einleitung der PROCYSBI-Therapie sollte unter der Kontrolle eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Cystinose verfügt.

Die Mercaptamin-Therapie muss umgehend nach Bestätigung der Diagnose einer nephropathischen Cystinose (d.h. anhand eines erhöhten leukozytären Cystingehaltes) eingeleitet werden, damit ein höchstmöglicher therapeutischer Nutzen erreicht wird.

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer bzw. durch die IV-Stelle nach vorgängiger Konsultation des RAD.“

- mit Auflagen:

- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegeresuch (NA) ein. Im Rahmen dieses NA werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut geprüft. Ohne Einreichung dieses Neuaufnahmegeresuchs wird (21448) PROCYSBI nicht mehr in der GG-SL aufgeführt werden.
- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von (21448) PROCYSBI in die GG-SL ist die Wirtschaftlichkeit von (21448) PROCYSBI zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu bis spätestens 10. November 2025 das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 1. Januar 2026 erfolgen kann.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2027.