

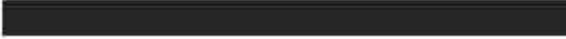
Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego Cystadrops®
stosowanego w leczeniu rogówki,
w której odkładają się kryształki
cystyny u dorosłych i dzieci w
wieku powyżej 2 lat z
wczesnodziecięcą postacią
cystynozy nefropatycznej

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
	4
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	8
1. Metodyka	16
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	16
1.2. Pytanie kliniczne	17
1.3. Kryteria włączenia/wylączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	19
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	19
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	20
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	22
1.6. Ocena jakości danych	22
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	22
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	23
1.7. Analiza ilościowa	24
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	24
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	24
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń	24
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® względem BSC w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną.....	26
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna	28
3.2. Skuteczność kliniczna – dane dla interwencji wnioskowanej (Cystadrops®)	30
3.3. Skuteczność kliniczna – dane dla interwencji alternatywnej (BSC)	39
3.4. Bezpieczeństwo – dane dla interwencji wnioskowanej (Cystadrops®)	42
3.5. Profil bezpieczeństwa – dane dla interwencji alternatywnej (BSC)	51
4. Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Cystadrops® względem BSC w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną	52
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	53
5.1. Cel	53
5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	53
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cystadrops®	54
5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL	56
5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z rejestru NPU	56
6. Wnioski	59
6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej	59

6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	62
7.	Ograniczenia	64
8.	Dyskusja	66
8.1.	Wyszukiwanie	66
8.2.	Wybór komparatora	67
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	67
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna	68
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	69
8.6.	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z raportem EPAR	70
9.	Załączniki	73
9.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	73
9.1.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna	76
9.2.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	85
9.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	86
9.4.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy – ocena badań RCT w skali Cochrane	87
9.5.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy - ocena badań jednoramiennych w skali NICE	88
9.1.	Formularze ekstrakcji danych	90
9.1.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	90
9.1.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	91
9.1.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	92
9.1.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	93
9.1.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	93
9.1.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	93
10.	Piśmiennictwo	95
11.	Spis tabel	98
12.	Spis Wykresów	99

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Piłk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Orphan Europe SARL

INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCCS	Wynik gęstości kryształów w rogówce oka wg skali Gahl'a (ang. <i>Corneal Cystine Crystal Score</i>)
CCT	Grubość centralnej rogówki (ang. <i>central corneal thickness</i>)
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CH	Chlorowodorek cysteaminy
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DCD	Głębokość odkładania się kryształów (ang. <i>depth of crystal deposition</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HRT	Scaningowa tomografia laserowa, tomografia siatkówkowa Heidelberga (ang. <i>Heidelberg Retina Tomography</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IOP	Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
IVCM	Mikroskopia konfokalna <i>in-vivo</i> (ang. <i>in vivo confocal microscopy</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

OCT	Optyczna tomografia koherencyjna (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® (3,8 mg/ml cysteaminy (merkaptaminy) w postaci chlorowodoru, krople do oczu, roztwór) z najlepszą terapią podtrzymującą BSC, stosowanymi w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [7] preparat Cystadrops® stosowany jest w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowana w niniejszym raporcie HTA populacja zawiera się w populacji objętej Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystadrops®, choć jest względem niej zawężona (wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej to jedna z możliwych postaci cystynozy, jednakże występująca w zdecydowanej większości przypadków).

Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Orphan Europe SARL*.

Tło kliniczne

Cystynozą należy do tzw. chorób rzadkich (ang. *orphan diseases*), czyli genetycznie uwarunkowanych schorzeń o przewlekłym i ciężkim przebiegu, w około połowie ujawniających się już w wieku dziecięcym. Dane schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ono nie więcej niż 5 na 10 000 osób.

Cystynozą wywołana jest mutacja genetyczną genu CTNS, zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 17. Najczęściej występującą mutacją genu CTNS jest delecja odcinka o długości 57 kb. Ponadto, zidentyfikowano ponad 100 innych mutacji występujących w obrębie tego genu. Na skutek mutacji dochodzi do niedoboru lub uszkodzenia struktury białka transportującego zwanego cystynozyną. Białko to w komórkach naturalnie transportuje cystynę z lizosomów - struktur komórkowych, które biorą udział w procesie trawienia wewnątrzkomórkowego. Kiedy cystynozyna jest uszkodzona lub jej brakuje - cystyna gromadzi się w lizosomach tworząc kryształy. Nagromadzenie cystyny w komórkach nerek, oka i innych narządów prowadzi do ich zniszczenia. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Cystynozą może występować w dwóch postaciach: nerkowej (nefropatycznej) oraz późnej (pozanerkowej), w której dominują objawy pozanerkowe, przy czym wyróżnia się dwie formy cystynozy nerkowej:

- wczesnodziecięcą (ang. *infantile*), która uważana jest za najczęściej występującą (około 95% przypadków) o najcięższym przebiegu. Pierwsze objawy pojawiają się już kilka miesięcy po urodzeniu. Przy braku leczenia progresja choroby prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek pomiędzy 8 a 12 rokiem życia. Poza objawami ze strony nerek współistnieje często dysfunkcja innych organów (m. in. oczy, tarczyca, trzustka, wątroba, płuca oraz centralny układ nerwowy);

- późną (młodzieńczą), która występuje rzadziej i charakteryzuje się znacznie wolniejszą progresją choroby. Pacjenci z tą postacią choroby zazwyczaj zachowują prawidłową funkcję nerek do 2 – 3 dekady życia, a stopień upośledzenia ich wzrostu jest niewielki.

Cystynozą jest chorobą ciężką, zasadniczo nieuleczalną (prawidłowo prowadzona terapia doustną cysteaminą znacząco spowalnia jedynie w wielu przypadkach jej progresję) i zajmującą liczne narządy, co czyni ją poważnym obciążeniem dla chorego i jego otoczenia. Stosowanie doustnej formy cysteaminy (produkt leczniczy Cystagon®) nie ma wpływu na odkładanie kryształków cystyny w rogówce oka u osób chorych, gdyż rogówka jest narządem nieunaczynionym, stąd lek nie dociera do niej wraz z krwioobiegiem. Rokowania w naturalnym przebiegu choroby są niepomyślne – choroba postępuje, powodując kolejne powikłania, i może w konsekwencji prowadzić do utraty wzroku.

Objawy okulistyczne, nawet przy pomyślnych rokowaniach pod względem objawów nerkowych, mogą znacząco ograniczać pacjentom możliwość normalnego życia. Wielu pacjentów, zwłaszcza w wieku powyżej 10 lat, cierpi na światłowstręt wywołujący dyskomfort nawet w normalnych, sztucznie oświetlonych pomieszczeniach. Światłowstręt jest skomplikowanym fenomenem obejmującym nie tylko oko, ale również centralny układ nerwowy. Podejrzewa się, że istnieje ścisły związek między przewodnictwem bólowym i odczuwaniem natężenia światła, który w przypadku pacjentów z chronicznym światłowstrętem może utrzymywać się nawet po usunięciu bezpośredniej okulistycznej przyczyny. Dla pacjentów może mieć to szersze konsekwencje w postaci obniżenia progu odczuwania bólu i negatywnego oddziaływania zwrotnego z neurologicznymi problemami takimi jak bóle głowy czy zaburzenia nastroju.

Wtórne dolegliwości, związane z bólem i keratopatią, również mogą powodować znaczne utrudnienia w codziennym życiu i ograniczać aktywność chorych, pogarszając ostrość wzroku oraz komfort widzenia. Brak jest systematycznych badań nad jakością życia pacjentów z cystynozą w kontekście występujących u nich objawów, jednak można tutaj posłużyć się wynikami badań nad pacjentami z chronicznym zespołem suchego oka (kseroftalmią), u których występuje wiele z objawów podobnych do tych, jakie wiążą się z osadzaniem się kryształków cystyny w rogówce (takich jak chroniczny ból, podrażnienie, uczucie „ciała obcego w oku”, nadwrażliwość na światło), powodujących poważne problemy obciążające tych chorych. Na tej podstawie można podejrzewać, że przewlekłe objawy związane z chorobą rogówki mogą skutkować istotnym obniżeniem jakości życia pacjentów, zarówno w zakresie codziennego funkcjonowania, jak i w szerszym kontekście: samopoczucia i nastroju oraz jakości snu. Przy braku właściwego leczenia wraz z wiekiem pojawiają się powikłania związane z siatkówką oraz poważne uszkodzenia segmentu przedniego. Ich konsekwencje (ryzyko całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku) są istotnym zagrożeniem dla pacjenta.

Odkładanie się cystyny w komórkach rogówki może doprowadzić do uszkodzenia oczu i powodować poważne problemy z widzeniem. W ciężkich przypadkach może dojść do rozwinięcia się takich powikłań jak keratopatia pasowa, obwodowa neowaskularyzacja rogówki czy zrosty tylnego segmentu gałki ocznej, które mogą prowadzić do całkowitej utraty wzroku.

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi przez zagranicznych ekspertów zajmujących się leczeniem cystynozą oraz z Opinią AOTMIT, jedynym zalecanym i dostępnym lekiem stosowanym do leczenia okulistycznych objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka jest miejscowo podawana cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu.

Należy podkreślić, że obecne standardy leczenia tej choroby w Polsce nie zapewniają pacjentom żadnych metod leczenia pozwalającego uzyskać efekt terapeutyczny (brak zarejestrowanych leków w tym wskazaniu).

W związku z powyższym można stwierdzić, że obecnie brak dostępnych opcji terapeutycznych refundowanych ze środków publicznych nie zaspokaja potrzeb dotyczących jakości życia pacjentów z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii produktem leczniczym Cystadrops® – jedynym zarejestrowanym w UE lekiem zawierającym cysteaminę w postaci kropli do oczu.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz związanych z wnioskami o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych

na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem (porównanie typu *head-to-head*), tj. najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*).

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym zastosowano interwencję wnioskowaną - badanie o akronimie CHOC. W odnalezionym badaniu porównano produkt leczniczy Cystadrops® (cysteamina w postaci lepkiej formacji kropli do oczu 3,8 mg) z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy [1,4].

Biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby rzadkiej (ang. *orphan disease*), uwzględniając ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno tej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z tego badania, pomimo braku adekwatnego komparatora. Uznano, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminy (który jest substancją aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza niż stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy.

Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® odnaleziono w ramach badania o akronimie OCT-1. Badanie OCT-1 zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej *Labbe 2014* [2] i było badaniem jednoramiennym (ang. *single-arm study*), jednak z uwagi na istotne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej, przy uwzględnieniu niewielkiej liczby danych z tego zakresu, zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania w ramach oceny analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

Ponadto, odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000* [6]. Badanie to było jedynym badaniem, które mogło posłużyć za źródło danych dotyczących wybranego w niniejszej analizie komparatora BSC.

Nie odnaleziono żadnych doniesień, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w porównaniu z BSC w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono również dane z raportu EPAR dotyczącego produktu leczniczego Cystadrops®, opublikowanego przez Europejską Agencję Leków [5].

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Analiza efektywności klinicznej

Badanie o akronimie CHOC było badaniem fazy III, z randomizacją (RCT), lecz bez zaślepienia (badanie typu *open-label*), przeprowadzonym w schemacie grup równoległych. Badanie CHOC zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Liang 2017 [1]. Ponadto, podczas ekstrakcji danych dysponowano pełnym raportem z przebiegu próby klinicznej [3,4] (materiały dostarczone przez Zleceniodawcę, *data on file*). Dodatkowo, za weryfikację wykorzystanych danych można uznać opublikowany przez Europejską Agencję Leków raport EPAR, w którym szczegółowo zestawiono i opisano wyniki pochodzące z wyżej wspomnianego raportu klinicznego [5].

Okres obserwacji w badaniu CHOC wynosił 90 dni, lecz oceny punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej dokonywano również po 30 dniach od rozpoczęcia terapii. Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach we Francji w populacji pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Pacjenci stosowali analizowane interwencje w schemacie 4 kropleń dziennie, po jednej kropli do każdego oka. Wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, dla których dokonano co najmniej jednej oceny okulistycznej podczas terapii oraz dla których dostępne były wyniki oceny początkowej (przed rozpoczęciem leczenia, ang. *baseline*). Wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. *Safety Set*), która pokrywała się pod względem definicji i liczebności z populacją FAS. Randomizacji poddano 32 pacjentów, przy czym ostatecznie do populacji FAS/SS zakwalifikowano 31 pacjentów (o sumarycznej liczbie oczu = 62).

Przeprowadzone obliczenia wykazały istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii, ocenianej w analizie IVCM. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształków cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej.

Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 i 90 dniach terapii. Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii. W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops®. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego, jak również samooceny z perspektywy pacjenta. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla powyższych punktów końcowych po 30 dniach terapii, co może świadczyć o tym, że taki okres terapii jest zbyt krótki dla wykazania efektów terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów.

Badanie OCT-1 zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Labbe 2014 [2] i było badaniem jednoramiennym jednak z uwagi na ograniczoną liczbę danych z zakresu postawionego w analizie problemu zdrowotnego zdecydowano o włączeniu tego badania do analizy głównej. W badaniu OCT-1 wzięło udział 8 pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Okres obserwacji i leczenia wyniósł 5 lat. W tym czasie żaden z pacjentów nie zrezygnował z terapii. Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach we Francji, w populacji pacjentów dorosłych i dzieci ≥ 3 roku życia. Wśród pacjentów przeprowadzono dostosowywanie dawki, która ostatecznie wynosiła średnio 3 krople/oko/dobę. Podobnie jak w badaniu CHOC, w badaniu OCT-1 ocenę efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® przedstawiono odpowiednio dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) i SS (ang. *Safety Set*). Podczas ekstrakcji danych dla badania OCT-1, oprócz publikacji pełnotekstowej Labbe 2014, dysponowano również pełnym raportem z przebiegu próby klinicznej [1,4] (materiały dostarczone przez Zleceniodawcę, *data on file*).

W badaniu OCT-1 zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianej za pomocą analizy IVCM. Tendencję tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki, przy czym największe zmiany zaobserwowano dla warstwy błony Bowmana, warstwy powierzchniowego zrębu, oraz warstwy środkowego zrębu rogówki po 60 miesiącach leczenia. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops® zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II. Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozą nefropatyczną

Badanie Gahl 2000 [6] było badaniem retrospektywnym, przeprowadzonym w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH) w Stanach Zjednoczonych. Na przestrzeni lat 1976-2000 dokonywano oceny pacjentów z cystynozą zgłaszających się do ośrodka. Łącznie oceniono w tym czasie 177 pacjentów, przy czym do poszczególnych analiz włączono grupy pacjentów o różnej liczebności. Badanie podzielono na dwie główne części: część przekrojową (ang. *cross-sectional analysis*) oraz część longitudinalną (ang. *longitudinal analysis*). W części przekrojowej ocenie poddano 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, dla których wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej przed rozpoczęciem terapii kroplami z cysteiną. Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i na podstawie przyporządkowania fotografii obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCCS) wyciągnięto wnioski na temat akumulacji kryształów cystyny, postępującej wraz z wiekiem pacjenta. W części longitudinalnej prowadzono obserwację nasilania się akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnego leczenia w związku ze swoją chorobą. Średni czas obserwacji tych pacjentów wyniósł 46 ± 12 miesięcy (zakres od 12 do 113 miesięcy).

Na podstawie analizy przekrojowej (ang. *cross-sectional analysis*) w badaniu Gahl 2000 stwierdzono, że po osiągnięciu 16 miesiąca życia każdy z pacjentów z cystynozą ma już widoczne objawy akumulacji kryształów cystyny w rogówce. Progresywna akumulacja kryształów cystyny następuje z reguły w ciągu kilku pierwszych lat życia. Ponadto, mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wynosiła 3,00 (największa rozpoznawalna ilość kryształów), co sugeruje, że większość pacjentów osiąga maksymalne obciążenie depozytami cystyny w rogówce oka do wieku 12 lat. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50 (co oznacza prawie maksymalny wynik w skali).

Wyniki części longitudinalnej badania potwierdziły wnioski uzyskane w części przekrojowej. Na podstawie regularnie powtarzanych pomiarów CCCS w grupie reprezentatywnej 9 pacjentów nie stosujących leczenia zaobserwowano postępujące nasilanie się akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian nasilenia parametru CCCS (wynikający z maksymalnej wartości parametru u tych pacjentów już na początku badania). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że brak leczenia, a więc stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilania się objawów związanych z akumulacją kryształów cystyny w rogówce oka.

Ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej oceniany na podstawie badania klinicznego CHOC jest dobry. W trakcie terapii trwającej 90 dni nie odnotowano żadnych zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (u 9 z 15 pacjentów – 60%). Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tylko w wypadku powodowania miejscowej reakcji podrażnienia oka wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Cystadrops®, który częściej niż 0,10% roztwór chlorowodoru cysteaminy powodował wystąpienie tego działania niepożądanego. W pozostałych przypadkach ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się znacząco pomiędzy produktem leczniczym Cystadrops® a 0,10% CH. Obydwie interwencje zawierały jednak aktywną substancję czynną (cysteaminę) oraz substancje pomocnicze, które mogły mieć związek z wystąpieniem reakcji miejscowych po zakropleniu oka. W przypadku stosowania wśród pacjentów z cystynozą podejścia BSC (najlepszej terapii wspomagającej), stanowiącego właściwy oceniany komparator w niniejszym raporcie, można założyć że wyżej opisane działania niepożądane nie wystąpią. Należy jednak w tej sytuacji mieć na uwadze stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego oraz fakt, iż Europejska Agencja Leków w raporcie EPAR dotyczącym produktu leczniczego Cystadrops® uznała, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego leku jest pozytywny, a jego profil bezpieczeństwa akceptowalny.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w porównaniu z BSC w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Cystadrops®) w leczeniu pacjentów z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny, potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa leku, akceptowalny szczególnie przy uwzględnieniu ogólnego stosunku korzyści do ryzyka analizowanego preparatu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas leczenia produktem leczniczym Cystadrops® były: ból oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, niewyraźne widzenie lub podrażnienie oka. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®).

W oparciu o dane z rejestru NPU również można potwierdzić akceptowalny poziom bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów objętych programem NPU były: podrażnienie oczu, zaburzenia ostrości widzenia i wydzielina z oka. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów przyjmujących Cystadrops® w ramach NPU nie odbiegał od tego, jaki zaobserwowano w badaniach klinicznych OCT-1 oraz CHOC.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Cystadrops® jest lekiem dobrze tolerowanym i charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka stosowania w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml) stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano najlepszą terapię podtrzymującą BSC (ang. *best supportive care*) stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci oraz dzieci w wieku powyżej 2 lat z z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystadrops® lek ten jest wskazany w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą. Wybór populacji docelowej w raporcie jest zgodny, choć zawężony względem populacji opisanej w ChPL.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC.

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®) z roztworem 0,10% chlorowodoru cysteaminowy we wnioskowanym wskazaniu: badanie o akronimie CHOC. Biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby rzadkiej, a więc mając na uwadze ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno samej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z tego badania, pomimo braku adekwatnego komparatora. Uznano również, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminowy (który jest substancją aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza niż

stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy.

Ponadto, w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w raporcie uwzględniono dodatkowe dane z badania o akronimie OCT-1. Badanie OCT-1 było badaniem jednoramiennym, jednak z uwagi na istotne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej (w szczególności długi okres stosowania interwencji, wynoszący 5 lat), zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania w ramach oceny głównej analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000*. Wyniki tego badania zostały przedstawione w formie opisowej w ramach oceny efektywności klinicznej interwencji alterantywnej w niniejszym raporcie.

Czas trwania leczenia w badaniach oceniających interwencję wnioskowaną (Cystadrops®), włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania, wynosił 90 dni w przypadku badania CHOC, oraz 5 lat w przypadku badania OCT-1. Uwzględniono wszystkie zaprezentowane w analizowanych próbach klinicznych okresy obserwacji celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

W niniejszej analizie klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy danych z uwagi na różnice metodologiczne dla badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania systematycznego.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej a akronimie CHOC, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii, ocenianej w analizie IVCN. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształów cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia. Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 i 90 dniach terapii. Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów po 90 dniach terapii. W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops® po 90 dniach terapii.

Natomiast w badaniu OCT-1 zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianego za pomocą analizy IVCN zanotowano spadek wyniku. Tendencję tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki po 60 miesiącach leczenia. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops® zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II. Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło.

Pacjenci oceniani w badaniu *Gahl 2000* nie stosowali żadnej aktywnej interwencji w związku ze zdiagnozowaną chorobą (nie przyjmowali kropli z cysteaminą w okresie przed wykonaniem fotografii w lampie szczelinowej), można uznać, że stanowili odpowiednik populacji, w której stosowany jest wybrany dla niniejszej analizy komparator BSC, czyli najlepsza terapia podtrzymująca.

Na podstawie analizy przekrojowej (ang. *cross-sectional analysis*) oceniono zmianę nasilenia akumulacji kryształków cystyny poprzez wykonywanie fotografii rogówki pacjenta w lampie szczelinowej. Doświadczony badacz oceniał na podstawie fotografii ilość kryształów cystyny w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna ilość kryształów) z odstępami 0,25 – przypisując w ten sposób każdej fotografii parametr CCCS (ang. *Corneal Cystine Crystal Score*). Następnie wyniki CCCS dla poszczególnych pacjentów zostały uśrednione w przyjętych grupach wiekowych.

Stwierdzono, że maksymalny wynik CCCS osiągany w pierwszym roku życia wynosi 0,25. Natomiast po osiągnięciu 16 miesiąca życia każdy z pacjentów ma już widoczne objawy akumulacji kryształów cystyny w rogówce. Progresywna akumulacja kryształów cystyny następuje z reguły w ciągu kilku pierwszych lat życia. Ponadto, mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wyniosła 3,00 (największa rozpoznawalna ilość kryształów), co sugeruje, że większość pacjentów osiąga maksymalne obciążenie depozytami cystyny w rogówce oka do wieku 12 lat. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50 (co oznacza prawie maksymalny wynik w skali). Na podstawie regularnie powtarzanych pomiarów

CCCS w grupie reprezentatywnej 9 pacjentów nie stosujących leczenia w części longitudinalnej badania, zaobserwowano postępujące nasilenie się akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian nasilenia parametru CCCS (wynikający z maksymalnej wartości parametru u tych pacjentów już na początku badania). Na podstawie wyników badania *Gahl 2000* można stwierdzić, że stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilenia objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

Ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej jest dobry. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® należały: ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, świąd oka oraz niewyraźne widzenie. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Europejska Agencja Leków w raporcie EPAR dotyczącym produktu leczniczego Cystadrops® uznała, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego leku jest pozytywny, a jego profil bezpieczeństwa akceptowalny.

Na podstawie zidentyfikowanych danych klinicznych, można wnioskować o wysokiej skuteczności produktu leczniczego Cystadrops® w redukcji objawów akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka pacjentów dotkniętych cystynozą nefropatyczną. Pacjenci stosujący krople do oczu Cystadrops® wykazują redukcję ilości kryształków w całej rogówce i poszczególnych jej warstwach, a także wynikających z tego objawów nasilenia światłowstrętu.

Produkt leczniczy Cystadrops® jest jedynym zarejestrowanym w Unii Europejskiej lekiem zawierającym cysteaminę do stosowania miejscowego w postaci kropli do oczu. Ponadto, produkt leczniczy Cystadrops®, w którym stężenie chlorowodoru cysteaminę wynosi 0,55% posiada przewagę nad innymi preparatami o takim stężeniu, wynikające z jego unikatowej żelowej formacji, pozwalającej na zmniejszenie częstości dawkowania do 4 razy na dobę (lub mniej w miarę postępu terapii) (dane na podstawie EPAR). Brak konieczności stosowania kropli co godzinę znacznie poprawia komfort terapii oraz stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), co również ma znaczenie dla efektów leczenia.

Należy podkreślić, że obecne standardy leczenia tej choroby w Polsce nie zapewniają pacjentom żadnych metod leczenia pozwalającego uzyskać efekt leczniczy, a brak leczenia (stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej BSC) prowadzi do stopniowego pogarszania się stanu pacjenta, uszkodzenia poszczególnych struktur przedniego segmentu gałki ocznej (mogących powodować utratę wzroku) oraz obniżania jakości życia w tej populacji. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, pozwalając na poprawę stanu klinicznego, jak i jakości życia pacjenta, powinna stanowić terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Podsumowując, produkt leczniczy Cystadrops® jest skuteczniejszy w redukowaniu objawów akumulacji kryształków cystyny w rogówce niż roztwór 0,10% chlorowodoru cysteaminę, a zatem można wnioskować, że jest także skuteczniejszy niż brak aktywnego leczenia związanego z podejściem BSC. Również wyniki badań obserwacyjnych wykazują, że stosowanie kropli z cysteaminą Cystadrops® pozwala na zredukowanie objawów związanych z odkładaniem się kryształków cystyny w rogówce oka, podczas gdy brak leczenia prowadzi do stopniowego pogarszania się stanu pacjenta. Pomimo braku udokumentowanych, wysokojakościowych danych klinicznych z tego zakresu (stopniowe uszkodzenie struktur oka przez akumulujące kryształy cystyny jest procesem długotrwałym, mogącym obejmować dziesiątki lat, stąd trudności w ocenie tak przyjętego punktu końcowego), można również stwierdzić, że postępująca, nie leczona cystynozą może prowadzić do pogorszenia oraz utraty wzroku.

Ponadto, oceniając profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® można stwierdzić, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego leku jest pozytywny, a bezpieczeństwo jego stosowania i tolerancja przez pacjentów jest akceptowalna.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Cystadrops® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanych populacji oraz jakości ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów i dzieci powyżej 2 roku życia dotkniętych objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [9] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [11]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [14];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualne praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [24].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [12].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina, 3,8 mg/ml, krople do oczu, roztwór) z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Orphan Europe SARL*.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Terapia produktem leczniczym Cystadrops® (cysteamina, 3,8 mg/ml) podawanym miejscowo w postaci kropli do oczu w dawce jedna kropla do każdego oka 4 razy dziennie.	<ul style="list-style-type: none"> niewłaściwa interwencja (inna substancja czynna, substancja czynna o innym stężeniu w preparacie oraz substancja czynna podawana w postaci innej formułacji niż produkt leczniczy Cystadrops®), mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż miejscowa (do oka) droga podania, inny schemat podawania
Komparatory	Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)*	Komparator inny niż BSC*
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ilości kryształów cystyny względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) – ogółem dla całej rogówki oraz w poszczególnych jej warstwach; zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta, głębokość odkładania się kryształów - DCD (and. depth of crystal deposition) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane ogółem; miejscowe reakcje niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, podrażnienie, pieczenie); parametry okulistyczne: grubość centralna rogówki [μm] oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (analiza OCT), ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	(BCVA), wrażliwość na kontrast, ciśnienie wewnątrzgałkowe [mmHg]	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją; • Badania z grupą kontrolną bez randomizacji; • Badania typu <i>single-arm</i> (poszerzone kryterium)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni); • Badania wtórne, • Badania bez randomizacji*, • Badania przedkliniczne, • Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów);
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane; • Publikacja pełnotekstowa; • Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nieopublikowane • Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

*w związku z brakiem danych oceniających produkt leczniczy Cystadrops® vs BSC, jak również ogólną niewielką liczbą doniesień dotyczących stosowania produktu leczniczego Cystadrops® oraz podejścia BSC w analizowanej populacji, do niniejszej analizy włączono w celu pełniejszego zobrazowania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, również próby kliniczne nieporównawcze, których celem była zbadanie efektywności stosowania produktu leczniczego Cystadrops® w populacji pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej;

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej - na podstawie badań pragmatycznych oceniających porównywane interwencje;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania RCT – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [9] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu

decyzyjnego. Przeprowadzono systematycznie wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml, roztwór kropli do oczu).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 30 stycznia 2018 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (MD, WM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (JA).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz

wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 30 stycznia 2018 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (MD, WM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (JA). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [12].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: *cysteamine*.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 29 i 10 rekordów, przy czym dwa spośród badań odnalezionych w rejestrze *Clinicaltrialsregister.eu* dotyczyły badań włączonych i opisanych w ramach efektywności klinicznej i praktycznej niniejszego raportu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań nieopublikowanych”.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawki, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [14]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [9]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skalę NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej - jednoramiennych (*Quality assessment for Case series*) [29].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [9].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [14, 25, 26, 27]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [14, 25]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [28].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [14], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [14].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*) i dodatkowo CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cystadrops® względem najlepszej opieki podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) stosowanych w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO CYSTADROPS® WZGLĘDEM BSC W POPULACJI PACJENTÓW Z CYSTYNOZĄ NEFROPATYCZNĄ

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem (porównanie typu *head-to-head*), tj. najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*).

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym zastosowano interwencję wnioskowaną – badanie o akronimie CHOC (ang. *Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis*). Badanie CHOC zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Liang 2017 [1]. W odnalezionym badaniu porównano produkt leczniczy Cystadrops® (cysteamina w postaci lepkiej formułacji kropli do oczu 3,8 mg/ml) z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy.

Biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby rzadkiej (ang. *orphan disease*), uwzględniając ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno tej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z tego badania, pomimo braku adekwatnego komparatora.

Uznano, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminy (który jest substancją aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza niż stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy.

Badanie o akronimie CHOC było badaniem fazy III, z randomizacją (RCT), lecz bez zaślepienia (badanie typu *open-label*), przeprowadzonym w schemacie grup równoległych. Badanie CHOC zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Liang 2017 [1]. Ponadto, podczas ekstrakcji danych dysponowano pełnym raportem z przebiegu próby klinicznej [3,4] (materiały dostarczone przez Zleceniodawcę, *data on file*). Dodatkowo, za weryfikację wykorzystanych danych można uznać opublikowany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*) raport EPAR (ang. *European Public Assessment Report*), w którym szczegółowo zestawiono i opisano wyniki pochodzące z wyżej wspomnianego raportu klinicznego (EPAR Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000) [5].

W badaniu CHOC wzięło udział 31 pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej (za wyjątkiem jednego pacjenta, u którego zdiagnozowano postać późną). W opisie metodologii badania CHOC nie podano szczegółowego opisu metody losowego przydziału pacjentów do grup. Okres obserwacji w badaniu wynosił 90 dni, lecz oceny punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej dokonywano również po 30 dniach od rozpoczęcia terapii. Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach we Francji w populacji pacjentów dorosłych i dzieci ≥ 2 roku życia. Pacjenci stosowali analizowane interwencje w schemacie 4 zakropleń dziennie, po jednej kropli do każdego oka. Wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), w której podstawową jednostką oceny było oko pacjenta. Populacja FAS obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, dla których dokonano co najmniej jednej oceny okulistycznej podczas terapii oraz dla których dostępne były wyniki oceny początkowej (przed rozpoczęciem leczenia, ang. *baseline*). Wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. *Safety Set*), która pokrywała się pod względem definicji i liczebności z populacją FAS. Randomizacji poddano 32 pacjentów, przy czym ostatecznie do populacji FAS/SS zakwalifikowano 31 pacjentów (o sumarycznej liczbie

oczu = 62). Ponadto, ocenie I-rzedowego punktu końcowego (zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w mikroskopie konfokalnym, IVCM) poddano 20 pacjentów (37 oczu). Wynikało to z braku możliwości przeprowadzenia badania mikroskopem konfokalnym *in vivo* u młodszych pacjentów.

Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® odnaleziono w ramach badania o akronimie OCT-1 (ang. *Adaptive dose regimen of Cystadrops for cOrneal Crystal deposits and ocular manifestations in nephropatic cystinosis*). Badanie OCT-1 zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej *Labbe 2014* [2] i było badaniem jednoramiennym (ang. *single-arm study*), jednak z uwagi na istotne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji winioskowanej, przy uwzględnieniu niewielkiej liczby danych z tego zakresu, zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania w ramach oceny analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

W badaniu OCT-1 wzięło udział 8 pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Okres obserwacji i leczenia wyniósł 5 lat. W tym czasie żaden z pacjentów nie zrezygnował z terapii. Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach we Francji, w populacji pacjentów dorosłych i dzieci ≥ 3 roku życia. Wśród pacjentów przeprowadzono dostosowywanie dawki, która ostatecznie wynosiła średnio 3 krople/oko/dobę.

Podobnie jak w badaniu CHOC, w badaniu OCT-1 ocenę efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® przedstawiono odpowiednio dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) i SS (ang. *Safety Set*), obejmujących pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, i dla których dokonano co najmniej jednej oceny okulistycznej podczas terapii oraz dla których dostępne były wyniki oceny początkowej (przed rozpoczęciem leczenia, ang. *baseline*). Podczas ekstrakcji danych dla badania OCT-1, oprócz publikacji pełnotekstowej *Labbe 2014*, dysponowano również pełnym raportem z przebiegu próby klinicznej [3,4] (materiały dostarczone przez Zleceniodawcę, *data on file*). Dodatkowo, również wyniki tego badania zostały uwzględnione w raporcie EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*) – EPAR Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000 [5].

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono także 2 badania (publikacje Tsilou 2003 [35] i Al-Hemidan 2017 [43]), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kropli zawierających cysteaminę w postaci 0,55% roztworu, jednak mających skład różniący się od produktu Cystadrops®. Ponadto, należy podkreślić, że były to preparaty przygotowywane w aptekach szpitalnych lub przygotowywane przez innego producenta. W związku z powyższym, w analizie nie uwzględniono wyników tych badań.

Jak nadmieniono powyżej, w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC. W związku z tym, rozważono również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego dla analizowanych interwencji.

Odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000* [6]. Badanie to było badaniem retrospektywnym, przeprowadzonym w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych, a dokładniej w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*). Na przestrzeni lat 1976-2000 dokonywano oceny pacjentów z cystynozą zgłaszających się do ośrodka. Łącznie oceniono w tym czasie 177 pacjentów, przy czym do poszczególnych analiz włączono grupy pacjentów o różnej liczebności. Badanie podzielono na dwie głównie części: część przekrojową (ang. *cross-sectional analysis*) oraz część longitudinalną (ang. *longitudinal analysis*). W części przekrojowej ocenie poddano 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, dla których wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej przed rozpoczęciem terapii kroplami z cysteiną. Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i na podstawie przyporządkowania fotografii obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCSS) wyciągnięto wnioski na

temat akumulacji kryształków cystyny, postępującej wraz z wiekiem pacjenta. W części longitudinalnej prowadzono obserwację nasilania się akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnego leczenia w związku ze swoją chorobą. Średni czas obserwacji tych pacjentów wyniósł 46 ± 12 miesięcy (zakres od 12 do 113 miesięcy).

Badanie *Gahl 2000* przeprowadzono w populacji opisanej jako pacjenci z cystynozą nefropatyczną. Autorzy niniejszego raportu założyli jednak, iż jest to populacja zgodna z populacją wnioskowaną (a więc wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej), gdyż autorzy badania opisują przeprowadzenie osobnej analizy dla pacjentów „z cystynozą niefropatyczną lub oczną”, co oznaczałoby pozostałe, mniej częste postaci cystynozy.

W ramach części longitudinalnej (ang. *longitudinal analysis*) przeprowadzono również analizę skuteczności kropli z cysteaminą 0,55% w grupie reprezentatywnych 10 pacjentów w wieku od 1 do 32 lat, ponieważ jednak krople te miały odmienny skład od analizowanej interwencji, wyniki tej części analizy nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie HTA.

Ponadto, wśród pacjentów ocenianych w badaniu *Gahl 2000* w latach 1976-2000 w Narodowym Instytucie Zdrowia w Stanach Zjednoczonych, przeprowadzono dodatkową analizę, opublikowaną przez tych samych autorów w ramach innej publikacji pełnotekstowej – *Tsilou 2002* [41]. Dodatkowa analiza oceniała ryzyko wystąpienia innych niż akumulacja kryształków cystyny w rogówce oka komplikacji okulistycznych przedniego segmentu oka u pacjentów z cystynozą. W roku 2006 dokonano również aktualizacji danych dotyczących tej samej grupy pacjentów (wraz z nowymi przypadkami) będących pod opieką NIH (obserwowanych w latach 1976-2004), oceniając w tej grupie komplikacje w obrębie tylnego odcinka gałki ocznej (publikacja *Tsilou 2006* [42]).

Wyniki prezentowane w publikacjach *Tsilou 2002* oraz *Tsilou 2006* nie zostały szerzej omówione w obrębie niniejszego raportu HTA, z uwagi na fakt, iż analizom poddano pacjentów już po rozpoczęciu terapii kroplami z cysteaminą o różnym składzie i stężeniu (od 0,10 do 0,55% chlorowodoru cysteaminy), które nie stanowiły interwencji wnioskowanej ani komparatora zakładanego w ramach niniejszej analizy.

W związku z metodologią wyżej opisanych badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego (badania jednoramienne), przeprowadzenie dla nich porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne nie było możliwe. W związku z tym, podjęto decyzję o przedstawieniu danych w postaci prostego zestawienia badań bez dostosowywania (ang. *naïve comparison*).

Dodatkowo, w przypadku gdy analizowano wyniki badania jednoramiennego i nie było możliwe zaprezentowanie własnych obliczeń dotyczących efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, wyniki badania przedstawiano w formie opisowej (statystyki opisowe – średnia i odchylenie standardowe).

Szczegółowe charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.1).

3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 3 badania (badania CHOC i OCT-1, a także badanie *Gahl 2000*, przedstawione w ramach badań po stronie komparatora BSC) które mogły być brane pod uwagę w ramach oceny efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® porównywanego z najlepszą terapią podtrzymującą BSC. Zidentyfikowane badania znacząco różniły się pod względem metodologii (badanie CHOC było badaniem RCT, badanie OCT-1 badaniem jednoramiennym,

a badanie *Gahl 2000* – badaniem przekrojowym retrospektywnym bez grupy kontrolnej ukazującym naturalny przebieg choroby), dlatego agregacja danych z tych badań nie była możliwa do przeprowadzenia.

Dla badań jednoramiennych OCT-1 oraz *Gahl 2000* wyniki przedstawiono w postaci prostego zestawienia badań bez dostosowywania (ang. *naïve comparison*). Dla wyników badania OCT-1 nie przeprowadzono obliczeń – wyniki przedstawiono w postaci statystyk opisowych (średnie i odchylenia standardowe dla poszczególnych parametrów). Wyniki badania *Gahl 2000* opublikowane w publikacji pełnotekstowej, zostały przedstawione jedynie w postaci fotografii i wykresów. Wykresy obejmowały dane przedstawione dla pomiarów parametru CCCS dla 170 pacjentów, w związku z czym nie było możliwe odczytanie i przedstawienie w formie liczbowej danych dla tych pacjentów. W celach poglądowych, wykresy obrazujące wyniki badania *Gahl 2000* wraz z komentarzem, przedstawiono w ramach niniejszego raportu.

3.2. Skuteczność kliniczna – dane dla interwencji wnioskowanej (Cystadrops®)

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna. W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności produktu leczniczego Cystadrops® w porównaniu z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy w analizowanym wskaźniku [1,3].

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie CHOC [1,3]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SE/SD^^)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops		20^A	30 dni	10,6 (4,18)	8,69 (2,44)	-1,91 (0,81)		
	0,10% CH		18^A		10,8 (3,47)	9,85 (3,72)	-0,95 (0,85)	-0,96 (-3,26; 1,34)	0,41
	Cystadrops		20^A	90 dni	-	-	-4,60 (3,12)^^^		
	0,10% CH		17^A		-	-	-0,45 (3,38)^^^	-4,15 (-6,26; -2,04)	<0,001
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie nabłonka rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops		20^A	30 dni	1,09 (1,12)	0,36 (0,49)	-0,73 (0,22)		
	0,10% CH		18^A		1,40 (1,24)	1,25 (1,40)	-0,15 (0,31)	-0,58 (-1,33; 0,17)	0,13
	Cystadrops		20^A	90 dni	1,09 (1,12)	0,20 (0,23)	-0,89 (0,23)		
	0,10% CH		17^A		1,40 (1,24)	1,18 (1,43)	-0,22 (0,33)	-0,67 (-1,45; 0,11)	0,09
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie nabłonka podstawnego rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops		20^A	30 dni	0,82 (0,52)	0,46 (0,52)	-0,36 (0,12)		
	0,10% CH		18^A		0,89 (0,69)	0,86 (0,92)	-0,03 (0,20)	-0,33 (-0,78; 0,12)	0,15
	Cystadrops		20^A	90 dni	0,82 (0,52)	0,39 (0,38)	-0,43 (0,10)		
	0,10% CH		17^A		0,89 (0,69)	0,70 (0,68)	-0,19 (0,17)	-0,24 (-0,62; 0,14)	0,22
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie błony Bowmana rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops		20^A	30 dni	1,42 (0,83)	1,45 (0,60)	0,03 (0,17)		
	0,10% CH		18^A		1,48 (0,76)	1,32 (0,33)	-0,16 (0,16)	0,19 (-0,26; 0,64)	0,40
	Cystadrops		20^A	90 dni	1,42 (0,83)	0,90 (0,41)	-0,52 (0,16)		
	0,10% CH		17^A		1,48 (0,76)	1,33 (0,30)	-0,15 (0,16)	-0,37 (-0,82; 0,08)	0,10
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie powieszchniowego zrsbu rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops		20^A	30 dni	2,95 (0,83)	2,74 (0,69)	-0,21 (0,19)		
	0,10% CH		18^A		3,20 (0,90)	3,14 (0,90)	-0,06 (0,21)	-0,15 (-0,71; 0,41)	0,60
	Cystadrops		20^A	90 dni	2,95 (0,83)	2,21 (0,93)	-0,74 (0,20)		
	0,10% CH		17^A		3,20 (0,90)	3,05 (0,94)	-0,15 (0,22)	-0,59 (-1,20; -0,005)	0,048

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią postacią dystrofyzji niefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SE/SD) ^{^^}	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie śródtkowego zrebłu rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops	0,10% CH	20 [^]	30 dni	2,20 (1,18)	1,79 (0,70)	-0,41 (0,23)	-0,16 (-0,86; 0,54)	0,66
			18 [^]	30 dni	2,23 (1,22)	1,98 (1,12)	-0,25 (0,28)		
			20 [^]	90 dni	2,20 (1,18)	1,18 (0,75)	-1,02 (0,23)	-0,92 (-1,64; -0,19)	0,013
			17 [^]	90 dni	2,23 (1,22)	2,13 (1,16)	-0,10 (0,29)		
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie głębokiego zrebłu rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops	0,10% CH	20 [^]	30 dni	1,90 (1,50)	1,80 (1,51)	-0,10 (0,34)	0,19 (-0,75; 1,13)	0,69
			18 [^]	30 dni	1,59 (1,44)	1,30 (1,43)	-0,29 (0,34)		
			20 [^]	90 dni	1,90 (1,50)	1,16 (1,21)	-0,74 (0,31)	-0,58 (-1,49; 0,33)	0,21
			17 [^]	90 dni	1,59 (1,44)	1,43 (1,45)	-0,16 (0,35)		
Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza CCOS)	Cystadrops	0,10% CH	30 [^]	30 dni	2,26 (0,56)	1,88 (0,56)	-0,38 (0,10)	-0,41 (-0,68; -0,14)	0,003
			31 [^]	30 dni	1,98 (0,50)	2,01 (0,53)	0,03 (0,09)		
			30 [^]	90 dni	-	-	-0,59 (0,52) ^{^^}	-0,69 (-0,89; -0,49)	<0,001
			31 [^]	90 dni	-	-	0,10 (0,24) ^{^^}		
Zmiana w głębokości osadzenia się kryształów DCD względem wartości początkowej (analiza OCT) [µm]	Cystadrops	0,10% CH	30 [^]	30 dni	275 (159)	254 (162)	-21,0 (29,3)	-25,0 (-107,1; 57,1)	0,55
			31 [^]	30 dni	260 (167)	264 (166)	4,0 (29,9)		
			28 [^]	90 dni	-	-	-46,3 (55,3) ^{^^}	-56,9 (-82,8; -31,0)	<0,001
			29 [^]	90 dni	-	-	10,6 (43,6) ^{^^}		
Zmiana nasilenia światłowstrętu względem wartości początkowej oceniana przez lekarza	Cystadrops	0,10% CH	30 [^]	30 dni	1,87 (1,17)	1,53 (1,22)	-0,34 (0,22)	-0,50 (-1,01; 0,09)	0,09
			32 [^]	30 dni	1,68 (1,05)	1,84 (1,25)	0,16 (0,21)		
			30 [^]	90 dni	-	-	-0,63 (0,76) ^{^^}	-0,69 (-1,00; -0,38)	<0,001
			31 [^]	90 dni	-	-	0,06 (0,44) ^{^^}		
Zmiana nasilenia światłowstrętu względem wartości początkowej oceniana przez pacjenta	Cystadrops	0,10% CH	30 [^]	30 dni	1,73 (1,31)	1,67 (1,27)	-0,06 (0,24)	-0,08 (-0,71; 0,55)	0,80
			32 [^]	30 dni	1,61 (1,23)	1,63 (1,24)	0,02 (0,22)		
			30 [^]	90 dni	-	-	-0,27 (0,58) ^{^^}	-0,50 (-0,83; -0,17)	0,003
			31 [^]	90 dni	-	-	0,23 (0,72) ^{^^}		

* - obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] - liczba N odpowiada sumarycznej liczbie oczu z dostępnymi sparowanymi danymi z dnia nr 1 terapii oraz dnia nr 90 terapii (dla populacji FAS)

^{^^} - wartość średniej zmiany względem baseline (SD) przepisana z danych źródłowych.

Analizę efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® oparto przede wszystkim na wynikach randomizowanego badania o akronimie CHOC [1,3], posiadającego najwyższą wiarygodności metodologiczną spośród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. W badaniu randomizacji poddano 32 pacjentów, przy czym do końcowej oceny włączono 31 spośród nich (N=15 dla ramienia Cystadrops® oraz N=16 dla ramienia 0,10% CH).

Oceny punktów końcowych i parametrów okulistycznych związanych z efektywnością kliniczną w badaniu dokonywano po 30 i 90 dniach terapii, odnotowując różnice względem wartości początkowej (ang. *baseline*).

Głównym ocenianym w badaniu punktem końcowym z zakresu skuteczności klinicznej była zmiana ilości kryształków cystyny w rogówce oka względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej *in vivo* (IVCM). Analizę IVCM przeprowadzono dla poszczególnych warstw rogówki (nabłonek, nabłonek podstawny, błona Bowmana, powierzchniowy zrąb rogówki, środkowy zrąb rogówki, głęboki zrąb rogówki), przy czym głównym punktem końcowym był wynik IVCM uśredniony dla całej rogówki. Do drugorzędowych punktów końcowych w badaniu należały nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta (w skali 0-5); głębokość odkładania się kryształków – DCD (ang. *depth of crystal deposition*) (inaczej grubość kryształków) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT); zmiana ilości kryształków cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS. Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, [redacted] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Przeprowadzone obliczenia wykazały istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii (MD = -4,15 [95% CI: -6,26; -2,04]; $p < 0,001$), ocenianej w analizie IVCM. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształków cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej (odpowiednio MD = -0,59 [95% CI: -1,20; -0,005]; $p = 0,048$ oraz MD = -0,92 [95% CI: -1,64; -0,19]; $p = 0,013$). Mimo że dla pozostałych warstw rogówki w analizie IVCM nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami, należy mieć na uwadze, że to w warstwie powierzchniowego i środkowego zrębu rogówki obserwowano najwyższe początkowe zagęszczenie kryształków cystyny, tak więc to dla tych warstw wyniki można ocenić w sposób najbardziej adekwatny i mający związek z rzeczywistą skutecznością leku.

Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 dniach (MD = -0,41 [95% CI: -0,68; -0,14]; $p = 0,003$) i po 90 dniach terapii (MD = -0,69 [95% CI: -0,89; -0,49]; $p < 0,001$). Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształków (ang. *depth of crystal deposition*, DCD) względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii (MD = -56,90 [95% CI: -82,81; -30,99]; $p < 0,001$). W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops®. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego (MD = -0,69 [95% CI: -1,00; -0,38]; $p < 0,001$), jak również samooceny z perspektywy pacjenta (MD = -0,50 [95% CI: -0,83; -0,17]; $p = 0,003$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla powyższych punktów końcowych po 30 dniach terapii, co może świadczyć o tym, że taki okres terapii jest zbyt krótki dla wykazania efektów terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów.

Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® pochodzące z badania o akronimie OCT-1 [2,3] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu deponatów cystyn w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie OCT-1 [2,3]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Ilość kryształów cystyn w całej rogówce oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		9,88 (3,18)	-1,50 (2,45)
				90 dni		8,19 (3,06)	-3,19 (1,80)
				180 dni		8,53 (3,91)	-2,75 (2,29)
				9 m-cy		8,13 (4,06)	-3,25 (2,41)
				12 m-cy		8,13 (3,63)	-3,25 (2,08)
				18 m-cy		7,93 (3,68)	-3,44 (1,79)
				24 m-ce		11,38 (2,94)	-3,50 (2,07)
				30 m-cy		8,69 (4,33)	-2,69 (2,68)
				36 m-cy		7,50 (3,65)	-3,88 (2,31)
				42 m-ce		8,31 (4,47)	-3,06 (2,77)
				48 m-cy		8,19 (4,23)	-3,19 (3,04)
				60 m-cy		7,94 (4,39)	-3,44 (2,78)
Ilość kryształów cystyn w warstwie nabłonka rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		0,75 (0,77)	-0,38 (0,72)
				90 dni		0,50 (0,73)	-0,63 (0,72)
				180 dni		0,88 (1,31)	-0,25 (1,24)
				9 m-cy		0,69 (1,01)	-0,44 (0,96)
				12 m-cy		0,88 (1,15)	-0,25 (1,06)
				18 m-cy		0,75 (1,00)	-0,38 (0,96)
				24 m-ce		1,13 (0,81)	-0,31 (0,95)
				30 m-cy		0,75 (1,00)	-0,38 (0,96)
				36 m-cy		0,56 (0,81)	-0,56 (0,96)
				42 m-ce		0,75 (1,13)	-0,38 (1,15)
				48 m-cy		0,63 (0,89)	-0,50 (0,89)
				60 m-cy		0,94 (1,24)	-0,19 (0,91)
Ilość kryształów cystyn w warstwie nabłonka podstawnego rogówki oka	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		0,81 (0,75)	-0,25 (0,77)
				90 dni		0,44 (0,63)	-0,63 (0,50)

INAR
INSTITUTE ARCANIS

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią postacią cystynozu nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Ilość kryształów cystyny w warstwie błony Bowmańa i rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	180 dni		0,75 (1,00)	-0,31 (0,70)
				9 m-cy		0,81 (0,98)	-0,25 (0,68)
				12 m-cy		0,81 (0,66)	-0,25 (0,45)
				18 m-cy		0,81 (0,98)	-0,25 (0,58)
				24 m-ce		0,81 (0,83)	-0,25 (0,45)
				30 m-cy		0,88 (1,02)	-0,19 (0,75)
				36 m-cy		0,56 (0,63)	-0,50 (0,52)
				42 m-ce		0,81 (1,11)	-0,25 (0,68)
				48 m-cy		0,75 (0,93)	-0,31 (0,70)
				60 m-cy		1,00 (1,15)	-0,06 (0,77)
Ilość kryształów cystyny w warstwie błony Bowmańa i rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		2,88 (0,34)	-0,06 (0,44)
				90 dni		2,50 (0,52)	-0,44 (0,51)
				180 dni		2,63 (0,50)	-0,31 (0,48)
				9 m-cy		2,63 (0,50)	-0,31 (0,60)
				12 m-cy		2,56 (0,51)	-0,38 (0,62)
				18 m-cy		2,50 (0,52)	-0,44 (0,51)
				24 m-ce		2,44 (0,51)	-0,50 (0,52)
				30 m-cy		2,56 (0,51)	-0,38 (0,62)
				36 m-cy		2,13 (0,34)	-0,81 (0,40)
				42 m-ce		2,38 (0,72)	-0,56 (0,73)
48 m-cy		2,25 (0,45)	-0,69 (0,48)				
60 m-cy		1,75 (0,77)	-1,19 (0,75)				
Ilość kryształów cystyny w warstwie powierzchniowego zrebu rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		2,69 (0,60)	-0,44 (0,63)
				90 dni		2,56 (0,51)	-0,56 (0,63)
				180 dni		2,31 (0,48)	-0,81 (0,66)
				9 m-cy		2,19 (0,40)	-0,94 (0,68)
12 m-cy		2,19 (0,40)	-0,94 (0,68)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
				18 m-cy		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
				24 m-ce		2,00 (0,52)	-1,13 (0,72)
				30 m-cy		2,44 (0,51)	-0,69 (0,79)
				36 m-cy		2,06 (0,57)	-1,06 (0,77)
				42 m-ce		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
				48 m-cy		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
				60 m-cy		2,13 (0,34)	-1,00 (0,37)
				30 dni		1,69 (0,79)	-0,31 (0,60)
				90 dni		1,38 (0,89)	-0,63 (0,72)
				180 dni		1,38 (0,72)	-0,63 (0,72)
				9 m-cy		1,31 (0,60)	-0,69 (0,70)
				12 m-cy		1,19 (0,40)	-0,81 (0,75)
				18 m-cy		1,19 (0,75)	-0,81 (0,54)
			16 ^a	24 m-ce	2,00 (0,89)	1,25 (0,86)	-0,75 (0,58)
				30 m-cy		1,31 (0,60)	-0,69 (0,70)
				36 m-cy		1,56 (1,03)	-0,44 (0,63)
				42 m-ce		1,44 (0,73)	-0,56 (0,63)
				48 m-cy		1,56 (0,89)	-0,44 (0,73)
				60 m-cy		1,31 (0,79)	-0,69 (1,01)
				30 dni		1,06 (1,24)	-0,06 (0,57)
				90 dni		0,81 (1,17)	-0,31 (0,60)
				180 dni		0,69 (1,01)	-0,44 (0,51)
				9 m-cy		0,50 (1,21)	-0,63 (0,50)
			16 ^a	12 m-cy	1,13 (1,20)	0,50 (1,21)	-0,63 (0,50)
				18 m-cy		0,44 (1,03)	-0,69 (0,48)
				24 m-ce		0,56 (1,03)	-0,56 (0,51)
				30 m-cy		0,75 (1,18)	-0,38 (0,62)
Ilość kryształów cystyny w warstwie śródkowego zrabu rogówki oka (analiza IVCM) [zmiana względem wartości początkowej]	OCT-1	Cystadrops	16 ^a				
Ilość kryształów cystyny w warstwie głębokiego zrabu rogówki oka (analiza IVCM) [zmiana względem wartości początkowej]	OCT-1	Cystadrops	16 ^a				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Ilość kryształów cystyny w całej rogówce oka (analiza OCT) [zmiana względem wartości początkowej]	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	36 m-cy		0,63 (1,02)	-0,50 (0,63)
				42 m-ce		0,69 (1,35)	-0,44 (0,63)
				48 m-cy		0,75 (1,13)	-0,38 (0,81)
				60 m-cy		0,81 (1,33)	-0,31 (0,60)
				30 dni		2,88 (0,18)	-0,0 (0,1)
				90 dni		2,78 (0,22)	-0,1 (0,2)
				180 dni		2,75 (0,20)	-0,2 (0,1)
				9 m-cy		2,86 (0,16)	-0,0 (0,1)
				12 m-cy		2,81 (0,21)	-0,1 (0,2)
				18 m-cy		2,73 (0,30)	-0,2 (0,2)
				24 m-ce		2,75 (0,29)	-0,2 (0,2)
				30 m-cy		2,75 (0,29)	-0,2 (0,2)
36 m-cy		2,73 (0,32)	-0,2 (0,2)				
42 m-ce		2,66 (0,31)	-0,3 (0,2)				
48 m-cy		2,75 (0,32)	-0,2 (0,2)				
60 m-cy		1,88* (0,67)	-1,0 (0,6)				
Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza OCT) [µm] (zmiana względem wartości początkowej)	OCT-1	Cystadrops	16 ^A	30 dni		296,06 (106,02)	-10,3 (25,4)
				90 dni		279,19 (109,71)	-27,2 (27,0)
				180 dni		285,63 (107,22)	-20,8 (29,4)
				9 m-cy		262,81 (113,30)	-43,6 (42,6)
				12 m-cy		271,38 (111,03)	-35,0 (36,2)
				18 m-cy		264,69 (114,78)	-41,7 (40,3)
				24 m-ce		259,06 (121,57)	-47,3 (37,0)
				30 m-cy		267,56 (114,35)	-38,8 (33,9)
				36 m-cy		266,63 (122,99)	-39,8 (42,5)
				42 m-ce		270,63 (118,09)	-35,8 (37,0)
				48 m-cy		265,13 (119,30)	-41,3 (41,1)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią postacią cystynozu nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
				60 m-cy		237,50 (103,12)	-68,9 (34,1)
				30 dni		431,69 (88,37)	-0,9 (78,7)
				90 dni		391,25 (115,69)	-41,4 (123,6)
				180 dni		393,69 (81,43)	-38,9 (77,0)
				9 m-cy		358,44 (90,40)	-74,2 (79,3)
				12 m-cy		376,50 (80,98)	-56,1 (79,4)
				18 m-cy		349,94 (79,42)	-82,7 (89,7)
				24 m-ce	16 ^A	432,63 (89,15)	-78,3 (106,3)
		Cystodrops		30 m-cy		366,19 (91,81)	-66,4 (94,4)
				36 m-cy		343,81 (108,05)	-88,8 (107,8)
				42 m-ce		359,88 (83,10)	-72,8 (92,3)
				48 m-cy		328,88 (118,02)	-103,8 (113,2)
				60 m-cy		292,88 (121,74)	-139,8 (104,4)
				30 dni		2,56 (0,81)	0,1 (0,8)
				90 dni		2,00 (0,89)	-0,5 (0,9)
				180 dni		2,19 (1,28)	-0,3 (0,9)
				9 m-cy		2,25 (1,00)	-0,3 (1,0)
				12 m-cy		2,19 (0,83)	-0,3 (0,8)
				18 m-cy		2,25 (1,00)	-0,3 (1,0)
				24 m-ce	16 ^A	2,50 (0,89)	-1,0 (0,7)
		Cystodrops		30 m-cy		1,75 (0,86)	-0,8 (0,7)
				36 m-cy		1,44 (0,81)	-1,1 (0,8)
				42 m-ce		2,00 (1,03)	-0,5 (1,4)
				48 m-cy		1,63 (1,02)	-0,9 (1,4)
				60 m-cy		1,63 (0,89)	-0,9 (1,3)

Głębokość osadzenia się kryształów cystyny – DCD (analiza HRT-II) [µm] (zmiana względem wartości początkowej)

Nasilenie światłowstępu oceniane przez lekarza (zmiana względem wartości początkowej)

^A - dotyczy liczby oczu pacjentów, dla których były dostępne wyniki (populacja FAS – ang. Full Analysis Set); # - oceny parametru CCSI po 60 m-cach leczenia dokonywał inny badacz niż w okresie od 1 dnia do 48 m-ca terapii

Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® przedstawiono w postaci wyników jednoramiennego badania o akronimie OCT-1 [2,3]. W badaniu uczestniczyło 8 pacjentów, którzy w okresie 5 lat stosowali krople Cystadrops od 3 do 5 razy na dobę (średnio 3 krople/oko/dobę). Wyniki badania OCT-1 przedstawiono w postaci statystyk opisowych (średnie i odchylenia standardowe dla poszczególnych parametrów).

Głównym ocenianym w badaniu punktem końcowym z zakresu skuteczności klinicznej była zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce oka względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej *in vivo* (IVCM). Analizę IVCM przeprowadzono dla poszczególnych warstw rogówki (nabłonek, nabłonek podstawny, błona Bowmana, powierzchniowy zrąb rogówki, środkowy zrąb rogówki, głęboki zrąb rogówki), przy czym głównym punktem końcowym był wynik IVCM uśredniony dla całej rogówki. Do pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej w badaniu należały: nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta (w skali 0-5), głębokość odkładania się kryształów – DCD (ang. *depth of crystal deposition*) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT) oraz scanningowej tomografii laserowej (HRT II) a także zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahf'a – parametr CCCS.

W badaniu zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianego za pomocą analizy IVCM zanotowano spadek wyniku z $11,38 \pm 2,94$ do $7,94 \pm 4,39$ po 60 miesiącach terapii (średnia zmiana względem *baseline* MD= $-3,44 \pm 2,78$). Tendencję tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki, przy czym największe zmiany zaobserwowano dla warstwy błony Bowmana (średnia zmiana względem *baseline* MD= $-1,19 \pm 0,75$), warstwy powierzchniowego zrębu (średnia zmiana względem *baseline* MD= $-1,00 \pm 0,77$) oraz warstwy środkowego zrębu rogówki (średnia zmiana względem *baseline* MD= $-0,69 \pm 1,01$) po 60 miesiącach leczenia.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops® zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS (od średniej wartości $2,91 \pm 0,13$ do wartości $1,88 \pm 0,67$ po 60 miesiącach terapii, MD= $-1,0 \pm 0,6$) oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II (odpowiednio średnia zmiana MD= $-68,9 \pm 34,1$ względem *baseline* oraz MD= $-139,8 \pm 104,4$ μm względem *baseline*). Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło (redukcja nasilenia światłowstrętu w ocenie lekarza prowadzącego od średniej wartości $2,50 \pm 0,89$ do wartości $1,63 \pm 0,89$ po 60 miesiącach leczenia, MD= $-0,9 \pm 1,3$).

3.3. Skuteczność kliniczna – dane dla interwencji alternatywnej (BSC)

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dane pochodzące z badania *Gahl 2000* [6], w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną i które stanowi jedyne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego źródło mogące posłużyć do oceny wpływu interwencji alternatywnej (którą w ramach niniejszego raportu stanowi najlepsza terapia podtrzymująca, BSC) na przebieg choroby wśród pacjentów z tej populacji.

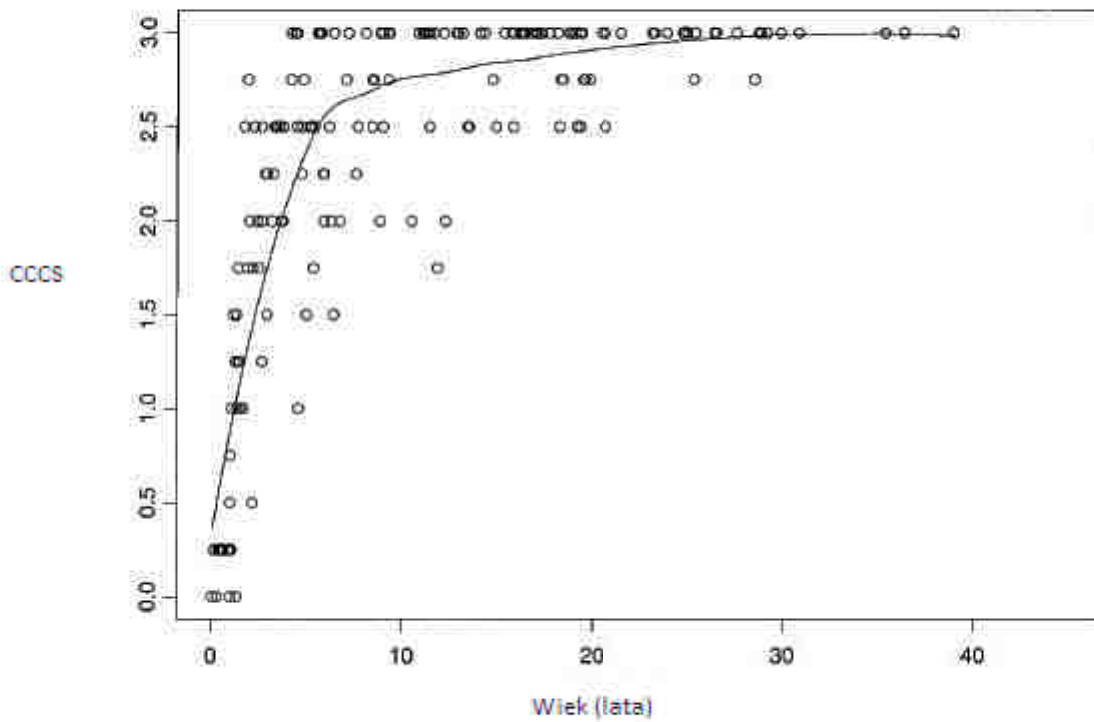
Badanie *Gahl 2000* zostało przeprowadzone w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*) w USA. Na przestrzeni lat 1976-2000 dokonywano oceny pacjentów z cystynozą zgłaszających się do ośrodka. Łącznie oceniono w tym czasie 177 pacjentów. Badanie podzielono na dwie głównie części: część przekrojową (ang. *cross-sectional analysis*) oraz część longitudinalną (ang. *longitudinal analysis*). W części przekrojowej ocenie poddano 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, dla których wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej przed rozpoczęciem terapii. Ponieważ pacjenci ci nie stosowali żadnej aktywnej interwencji w związku ze zdiagnozowaną chorobą (nie przyjmowali kropli z cysteaminą w okresie przed wykonaniem fotografii w lampie szczelinowej), można uznać, że stanowili odpowiednik populacji, w której stosowany jest wybrany dla niniejszej analizy komparator BSC, czyli najlepsza terapia podtrzymująca.

Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i na podstawie przyporządkowania fotografii obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCCS) wyciągnięto wnioski na temat akumulacji kryształów cystyny, postępującej wraz z wiekiem pacjenta (naturalny przebieg choroby, bez interwencji farmakologicznej).

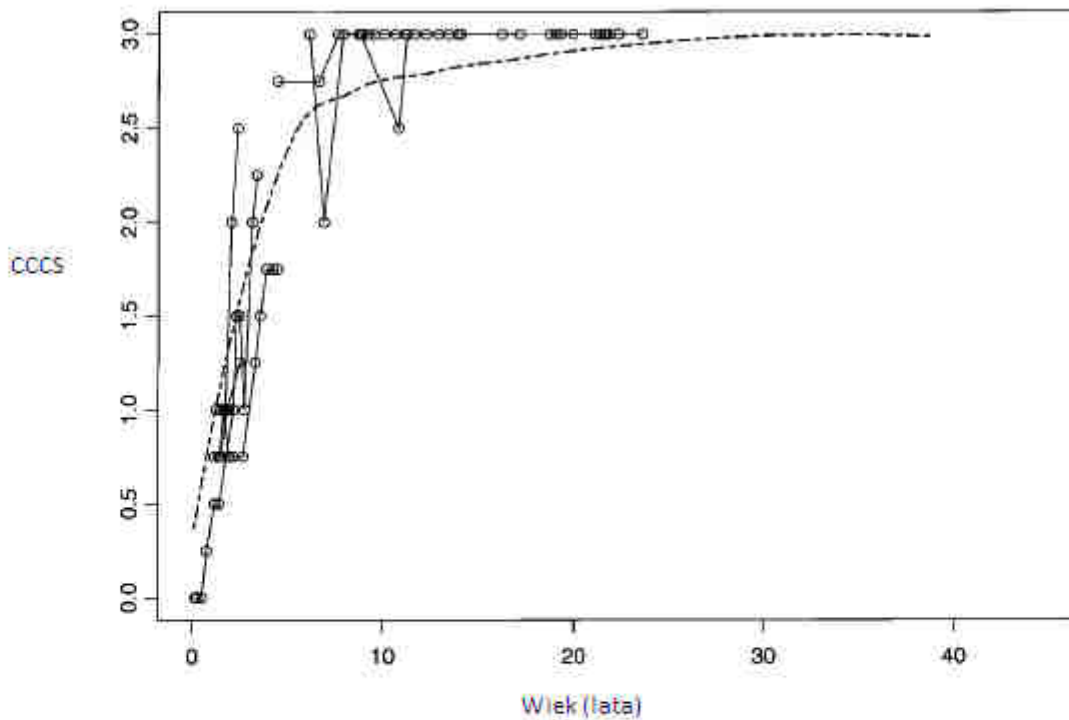
W części longitudinalnej prowadzono obserwację nasilania się akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów wraz z upływem czasu. Pacjenci ci również nie stosowali kropli z cysteaminą w czasie prowadzonej obserwacji. Średni czas obserwacji tych pacjentów wyniósł 46 ± 12 miesięcy (zakres od 12 do 113 miesięcy).

Wyniki badania *Gahl 2000* zostały przedstawione w postaci fotografii i wykresów, które zaprezentowano poniżej. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynazy nefropatycznej



Wykres 1. Wielkość parametru CCCS (ang. *Corneal Cystine Crystal Score*) w zależności od wieku dla wszystkich pacjentów włączonych do części przekrojowej badania *Gahl 2000* (N=170) [6]



Wykres 2. Wielkość parametru CCCS (ang. *Corneal Cystine Crystal Score*) w zależności od wieku dla pacjentów włączonych do części longitudinalnej badania *Gahl 2000* (N=9) [6]

Na podstawie analizy przekrojowej (ang. *cross-sectional analysis*) (Wykres 1) oceniono zmianę nasilenia akumulacji kryształków cystyny poprzez wykonywanie fotografii rogówki pacjenta w lampie szczelinowej. Doświadczony badacz oceniał na podstawie fotografii ilość kryształów cystyny w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna ilość kryształów) z odstępami 0,25 – przypisując w ten sposób każdej fotografii parametr CCCS (ang. *Corneal Cystine Crystal Score*). Następnie wyniki CCCS dla poszczególnych pacjentów zostały uśrednione w przyjętych grupach wiekowych. Każda z grup mieściła od 5 do 21 pacjentów. W badaniu podzielono pacjentów na następujące grupy wiekowe: 0-1 (N=9), 1-2 (N=21), 2-3 (N=13), 3-4 (N=9), 4-5 (N=9), 5-6 (N=11), 6-7 (N=5), 7-8 (N=6), 8-10 (N=11), 10-12 (N=9), 12-15 (N=13), 15-18 (N=14), 18-21 (N=17), 21-25 (N=7) oraz powyżej 25 lat (N=16).

Stwierdzono, że najwyższy wynik CCCS osiągnięty w pierwszym roku życia wynosi 0,25. Natomiast po osiągnięciu 16 miesiąca życia każdy z pacjentów ma już widoczne objawy akumulacji kryształów cystyny w rogówce. Progresywna akumulacja kryształów cystyny następuje z reguły w ciągu kilku pierwszych lat życia. Ponadto, mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wyniosła 3,00 (największa rozpoznawalna ilość kryształów), co sugeruje, że większość pacjentów osiąga maksymalne obciążenie depozytami cystyny w rogówce oka do wieku 12 lat. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50 (co oznacza prawie maksymalny wynik w skali).

Wyniki części longitudinalnej badania (Wykres 2) potwierdziły wnioski uzyskane w części przekrojowej. Na podstawie regularnie powtarzanych pomiarów CCCS w grupie reprezentatywnej 9 pacjentów nie stosujących leczenia zaobserwowano postępujące nasilenie się akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian nasilenia parametru CCCS (wynikający z maksymalnej wartości parametru u tych pacjentów już na początku badania).

W związku z tym, na podstawie wyników badania *Gahl 2000* można stwierdzić, że stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilenia się objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

3.4. Bezpieczeństwo – dane dla interwencji wnioskowanej (Cystadrops®)

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Cystadrops®) w populacji pacjentów z cystynową nefropatyczną uwzględniono 2 zidentyfikowane w ramach wyszukiwania systematycznego badania: badanie CHOC oraz badanie OCT-1.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cystadrops® w analizowanym wskazaniu [1,4].

Tabela 4. Profil bezpieczeństwa dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynową nefropatyczną – badanie CHOC [1,4]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	MNT/MNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	10 (66,7)	0,46 (0,09; 2,41)	nd	0,36
		0,10% CH		16	13 (81,3)			
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	2 (13,3)	1,08 (0,13; 8,80)	nd	0,95
		0,10% CH		16	2 (12,5)			
Zgony	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	CHOC	Cystadrops	90 dni	15	2 (13,3)	2,31 (0,19; 28,47)	nd	0,51
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Działanie niepożądane prowadzące do tymczasowego zaprzestania terapii	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	1 (6,7)	1,07 (0,06; 18,82)	nd	0,96
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Działanie niepożądane prowadzące do przerwania terapii	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	1 (6,7)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Reakcje niepożądane w miejscu podania (LADRs) - ogółem	Cystadrops	Cystadrops	90 dni	15	15 (100,0)		nd	0,08

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystrofii cystynozy nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		0,10% CH		16	11 (68,8)	15,33 (0,74; 319,16)		
Reakcje niepożądane w miejscu podania (LADRs) – o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	5 (33,3)	3,50 (0,56; 21,81)	nd	0,18
		0,10% CH		16	2 (12,5)			
Reakcje niepożądane w miejscu podania (LADRs) – o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	2 (13,3)	2,31 (0,19; 28,47)	nd	0,51
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Ból oka w miejscu podania leku - ogółem		Cystadrops		15	12 (80,0)	4,00 (0,81; 19,82)	nd	0,09
		0,10% CH		16	8 (50,0)			
Ból oka w miejscu podania leku – o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	4 (26,7)	2,55 (0,39; 16,55)	nd	0,33
		0,10% CH		16	2 (12,5)			
Ból oka w miejscu podania leku – o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	2 (13,3)	2,31 (0,19; 28,47)	nd	0,51
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Ból oka w miejscu podania leku – zaistniały w trakcie leczenia i związany z leczeniem (ang. <i>treatment-related emergent adverse events</i>)		Cystadrops	90 dni	15	1 (6,7)	1,07 (0,06; 18,82)	nd	0,96
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Przekrwienie oka w miejscu podania leku - ogółem		Cystadrops		15	9 (60,0)	1,93 (0,46; 8,05)	nd	0,37
		0,10% CH		16	7 (43,8)			
Przekrwienie oka w miejscu podania leku – o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Przekrwienie oka w miejscu podania leku - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Podrażnienie oka w miejscu podania leku - ogółem		Cystadrops		15	10 (66,7)	6,00 (1,26; 28,55)	3 (2; 15)	0,024
		0,10% CH		16	4 (25,0)			
Podrażnienie oka w miejscu podania leku - o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	2 (13,3)	1,08 (0,13; 8,80)	nd	0,94
		0,10% CH		16	2 (12,5)			
Podrażnienie oka w miejscu podania leku - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
		0,10% CH		16	1 (6,3)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystrofii cystynowej nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Podrażnienie oka w miejscu podania leku – zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related emergent adverse events</i>)		Cystadrops		15	1 (6,7)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	1,07 (0,06; 18,82)	nd	0,96
Niewyraźne widzenie po podaniu leku - ogółem		Cystadrops		15	9 (60,0)			
		0,10% CH		16	4 (25,0)	4,50 (0,97; 20,83)	nd	0,054
Niewyraźne widzenie po podaniu leku - o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	2 (13,3)			
		0,10% CH		16	2 (12,5)	1,08 (0,13; 8,80)	nd	0,95
Niewyraźne widzenie po podaniu leku - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
Niewyraźne widzenie po miejscowym podaniu leku – zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related emergent adverse events</i>)		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Świąd oka w miejscu podania leku - ogółem	CHOC	Cystadrops		15	6 (40,0)			
		0,10% CH		16	4 (25,0)	2,00 (0,43; 9,26)	nd	0,37
Świąd oka w miejscu podania leku - o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Świąd oka w miejscu podania leku - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Świąd oka w miejscu podania leku - zaistniały w trakcie leczenia i związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related emergent adverse events</i>)		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Inne reakcje niepożądane w miejscu podania - ogółem		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Inne reakcje niepożądane w miejscu podania - o poważnym natężeniu		Cystadrops		15	3 (20,0)			
		0,10% CH		16	3 (18,8)	1,08 (0,18; 6,44)	nd	0,93
Inne reakcje niepożądane w miejscu podania - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	1 (6,7)			
		0,10% CH		16	0 (0,0)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
Inne reakcje niepożądane w miejscu podania - o natężeniu nie do zniesienia		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Wzmoczone trawienie oczu zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related emergent adverse events</i>)	CHOC	Cystadrops	90 dni	15	1 (6,7)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Działania niepożądane zgodne z klasyfikacją układów i narządów								
Zaburzenia oka		Cystadrops		15	5 (33,3)	0,23 (0,05; 1,03)	nd	0,054
		0,10% CH		16	11 (68,8)			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Cystadrops		15	5 (33,3)	0,83 (0,19; 3,64)	nd	0,81
		0,10% CH		16	6 (37,5)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Cystadrops		15	1 (6,7)	0,50 (0,04; 6,17)	nd	0,59
		0,10% CH		16	2 (12,5)			
Zaburzenia układu nerwowego		Cystadrops		15	2 (13,3)	5,89 (0,27; 128,69)	nd	0,26
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Cystadrops		15	2 (13,3)	5,89 (0,27; 128,69)	nd	0,26
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	CHOC	Cystadrops	90 dni	15	1 (6,7)	1,07 (0,06; 18,82)	nd	0,96
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Cystadrops		15	1 (6,7)	1,07 (0,06; 18,82)	nd	0,96
		0,10% CH		16	1 (6,3)			
Zaburzenia mięśniowo-skieletowe i tkanki łącznej		Cystadrops		15	2 (13,3)	5,89 (0,27; 128,69)	nd	0,26
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Działania niepożądane podczas badania		Cystadrops		15	1 (6,7)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Zaburzenia ucha i błędnika		Cystadrops		15	1 (6,7)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
		0,10% CH		16	0 (0,0)			
Zaburzenia układu pokarmowego		Cystadrops		15	1 (6,7)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
		0,10% CH		16	0 (0,0)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią postacią cystynozu nefropatyczne)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia układu immunologicznego		Cystadrops		15	1 (6,7)			
		0,10% CH		16	0 (0,0)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
Zaburzenia nerek i układu moczowego		Cystadrops		15	1 (6,7)			
		0,10% CH		16	0 (0,0)	3,28 (0,13; 84,13)	nd	0,47
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	CHOC	Cystadrops	90 dni	15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50
Zaburzenia naczyniowe		Cystadrops		15	0 (0,0)			
		0,10% CH		16	1 (6,3)	0,32 (0,01; 8,77)	nd	0,50

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD/SE**)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Ostrość wzroku [logMAR]		Cystadrops	22 ^Δ		-	-	-0,10 (0,15)	-0,03 (-0,10; 0,04)	0,42
		0,10% CH	29 ^Δ		-	-	-0,07 (0,15)		
Wrażliwość na kontrast		Cystadrops	22 ^Δ		-	-	-0,20 (0,27)	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,39
		0,10% CH	27 ^Δ		-	-	-0,14 (0,20)		
Integralność nabłonka	CHOC	Cystadrops	30 ^Δ	90 dni	-	-	-1,50 (3,20)	-0,09 (-2,34; 0,54)	0,22
		0,10% CH	31 ^Δ		-	-	-0,60 (7,50)		
Ciśnienie wewnątrzgałkowe [mmHg]		Cystadrops	27 ^Δ		15,6 (4,2)	15,0 (3,2)	-0,60 (0,73**)	1,50 (-0,36; 3,36)	0,11
		0,10% CH	24 ^Δ		15,1 (2,9)	13,0 (3,0)	-2,10 (0,60**)		

* - obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Δ - liczba analizowanych oczu; LADRs – Local Adverse Drug Reactions

Na podstawie wyników zamieszczonych w raporcie z badania klinicznego CHOC [1,4] można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej jest dobry. W trakcie terapii trwającej 90 dni nie odnotowano żadnych zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (u 9 z 15 pacjentów – 60%). Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tylko w wypadku powodowania podrażnienia oka w miejscu podania wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Cystadrops®, który częściej niż 0,10% roztwór chlorowodoru cysteiny powodował wystąpienie tego działania niepożądanego (OR=6,00 [95% CI: 1,26; 28,55]; p=0,024). W pozostałych przypadkach ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się znacząco pomiędzy produktem leczniczym Cystadrops® a 0,10% CH. Obydwie interwencje zawierały jednak aktywną substancję czynną (cysteinyne) oraz substancje pomocnicze, które mogły mieć związek z wystąpieniem reakcji miejscowych po zakropieniu oka. W przypadku stosowania wśród pacjentów z cystynozą podjęcia BSC (najlepszej terapii wspomagającej), stanowiącego właściwy oceniany komparator w niniejszym raporcie, można założyć że wyżej opisane działania niepożądane nie wystąpią. Należy jednak w tej sytuacji mieć na uwadze stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem zmian wyników parametrów okulistycznych (ostrość wzroku, wrażliwość na kontrast, integralność nabłonka rogówki oraz ciśnienie wewnątrzgałkowe) podczas terapii.

Wartym nadmienienia jest fakt, iż Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) w raporcie EPAR (ang. *European Public Assessment Report – Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000*) [5] uznała, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cystadrops® jest pozytywny, a profil bezpieczeństwa leku akceptowalny.

Dodatkowe dane z zakresu profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® pochodzące z badania o akronimie OCT-1 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie OCT-1 [2,4]

Punkta końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	(%)
Zdarzenia niepożądane ogółem			8	7	(87,5)
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem			8	4	(50,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			8	6	(75,0)
Zgony			8	0	(0,0)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		Cystadrops	8	2	(25,0)
		OCT-1	8	1	(12,5)
			8	1	(12,5)
			8	1	(12,5)
			8	1	(12,5)
			8	1	(12,5)
			8	1	(12,5)
			8	0	(0,0)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystynozji nefropatycznej

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	8	0	(0,0)
Ból oka w miejscu podania leku	8	7	(87,5)
Niewyraźne widzenie po podaniu leku	8	6	(75,0)
Podrażnienie oka w miejscu podania leku (pieczenie)	8	4	(50,0)
Reakcje niepożądane w miejscu podania (ang. local adverse drug reactions, LADRs)	8	2	(25,0)
Uczucie dyskomfortu oka w miejscu podania leku	8	2	(25,0)
Świąd oka w miejscu podania leku	8	2	(25,0)
Uczucie ciała obcego w oku po podaniu leku	8	1	(12,5)
Podrażnienie oka w miejscu podania leku	8	1	(12,5)
Podrażnienie powieki w miejscu podania leku	8	1	(12,5)
Przekrwienie oka w miejscu podania leku	8	1	(12,5)
Wzmoczone łzawienie oczu po podaniu leku	8	1	(12,5)
Działania niepożądane w obrębie oczu zaistniałe podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse events)	8	2	(25,0)
Ogółem	8	1	(12,5)
Neowaskularyzacja rogówki	8	1	(12,5)
Jęczyń	8	1	(12,5)
Zespół suchego oka	8	1	(12,5)
Gradówka	8	1	(12,5)
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	8	1	(12,5)
Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów			
Zaburzenia oka	8	2	(25,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	8	6	(75,0)
Procedury chirurgiczne i medyczne	8	5	(62,5)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8	3	(37,5)
Zaburzenia układu nerwowego	8	3	(37,5)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8	2	(25,0)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8	2	(25,0)
Zaburzenia układu pokarmowego	8	2	(25,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	8	2	(25,0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8	2	(25,0)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystrofii cystynowej nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Intencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Działania niepożądane podczas badania							
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						8	2 (25,0)
Zaburzenia ucha i błędnika						8	2 (25,0)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						8	1 (12,5)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						8	1 (12,5)
Zaburzenia społeczne						8	1 (12,5)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego						8	1 (12,5)
Grubość centralna rogówki – CCT (analiza OCT) [µm] (zmiana względem wartości początkowej)*							
	OCT-1	Cystadrops	16 ^Δ		543,1 (28,6)*	544,3 (28,9)*	-
				30 dni			
				90 dni		537,0 (23,1)*	-
				180 dni		544,3 (24,8)*	-
				12 m-cy		546,2 (28,2)*	-
				24 m-ce		549,5 (26,4)*	-
				36 m-cy		550,6 (26,2)*	-
				48 m-cy		552,8 (27,3)*	-
Ostrość wzroku (LogMAR)							
	OCT-1	Cystadrops	16 ^Δ		0,09 (0,13)	0,08 (0,14)	-0,0 (0,1)
				30 dni			
				90 dni		0,07 (0,10)	-0,0 (0,1)
				180 dni		0,10 (0,12)	0,0 (0,1)
				9 m-cy		0,03 (0,09)	-0,1 (0,1)
				12 m-cy		0,07 (0,12)	-0,0 (0,1)
				18 m-cy		0,07 (0,10)	-0,0 (0,1)
				24 m-ce		0,14 (0,10)	0,1 (0,1)
				30 m-cy		0,10 (0,08)	0,0 (0,1)
				36 m-cy		0,06 (0,11)	-0,0 (0,1)
				42 m-ce		0,00 (0,10)	-0,1 (0,1)
				48 m-cy		0,02 (0,10)	-0,1 (0,1)
				60 m-cy		0,04 (0,10)	-0,1 (0,1)
	OCT-1	Cystadrops	16 ^Δ	30 dni	0,35 (0,09)	0,39 (0,11)	0,0 (0,1)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystrofii cystynozy nefropatycznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Wrażliwość na kontrast – zmiana względem wartości początkowej				90 dni		0,36 (0,08)	0,0 (0,1)
				180 dni		0,33 (0,12)	-0,0 (0,1)
				9 m-cy		0,32 (0,07)	-0,0 (0,1)
				12 m-cy		0,32 (0,09)	-0,0 (0,1)
				18 m-cy		0,28 (0,10)	-0,1 (0,1)
				24 m-ce		0,41 (0,11)	0,1 (0,1)
				30 m-cy		0,37 (0,11)	0,0 (0,1)
				36 m-cy		0,35 (0,09)	0,0 (0,1)
				42 m-ce		0,27 (0,15)	-0,1 (0,1)
				48 m-cy		0,30 (0,13)	-0,1 (0,1)
Nasilenie bólu podczas aplikacji kropli w skali VAS - zmiana względem wartości początkowej	OCT-1	Cystadrops	16 [^]	30 dni		27,00 (19,74)	23,1 (19,8)
				90 dni		18,94 (18,48)	15,1 (20,3)
				180 dni		20,06 (18,35)	16,2 (16,4)
				9 m-cy		14,06 (12,78)	10,2 (10,7)
				12 m-cy		14,69 (15,27)	10,8 (12,5)
				18 m-cy		9,50 (10,74)	5,6 (9,1)
				24 m-ce		9,88 (11,56)	6,0 (12,1)
				30 m-cy		9,56 (14,65)	5,7 (8,5)
				36 m-cy		5,94 (8,48)	2,1 (6,8)
				42 m-ce		7,00 (8,59)	3,1 (5,6)
48 m-cy		8,88 (11,25)	5,0 (5,6)				
60 m-cy		6,63 (8,85)	2,8 (7,9)				
					3,88 (7,94)		

* - dane pochodzące z publikacji Lobbe 2014; [^] - dotyczy liczby oczu pacjentów, dla których były dostępne wyniki (populacja FAS – Full Analysis Set);

Dodatkowych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej dostarczyło jednoramienne badanie o akronimie OCT-1 [1,4], w którym bezpieczeństwo produktu leczniczego Cystadrops® oceniano w bardzo długim okresie czasu wynoszącym 5 lat.

Bezpieczeństwo stosowania kropli Cystadrops® w badaniu OCT-1 było podobne do bezpieczeństwa opisanego w ramach badania CHOC. W badaniu OCT-1 nie odnotowano żadnych zgonów podczas terapii, jak również żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia w okresie 5 lat. Tylko jeden pacjent doświadczył wystąpienia poważnego działania niepożądanego, które uznano za możliwe związane z zastosowanym leczeniem – po okresie 3,5 roku terapii zaobserwowano u niego neowaskularyzację rogówki. Ten sam pacjent raportował wystąpienie gradówki oka oraz wystąpienie obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, jednak te działania niepożądane nie zostały zaklasyfikowane jako związane z leczeniem.

Ogółem, 6 z 8 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *severe adverse events*), a 4 z 8 pacjentów – poważnych działań niepożądanych (ang. *serious adverse events*). Należy jednak wziąć pod uwagę bardzo długi okres leczenia wynoszący 5 lat, a także fakt, iż tylko jedno z tych działań niepożądanych zostało powiązane z zastosowaną terapią.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Cystadrops® najczęściej doświadczali miejscowych reakcji niepożądanych związanych z aplikacją kropli do oczu (ang. *Local Adverse Drug Reactions, LADRs*). Były to: ból oka (u 7 z 8 pacjentów – 87,5%), niewyraźne widzenie po podaniu leku (u 6 z 8 pacjentów – 75%), podrażnienie (pieczenie) oka (u 4 z 8 pacjentów – 50%), uczucie dyskomfortu oka oraz uczucie ciała obcego w oku (u 2 z 8 pacjentów – 25%). Podrażnienie powieki, przekrwienie oka oraz wzmożone łzawienie po podaniu kropli były raportowane w pojedynczych przypadkach.

Ponadto, w badaniu OCT-1 nie odnotowano zmian pod względem ocenianych parametrów okulistycznych, takich jak ostrość wzroku, grubość centralna rogówki oraz wrażliwość na kontrast – parametry te pozostawały stabilne w trakcie przebiegu badania. Również pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego pozostawał w zakresie normy (wynoszącej od 10 do 20 mmHg) przez cały okres leczenia dla większości pacjentów – wyjątek stanowił jeden pacjent, u którego pomiar ciśnienia wykazał 20,1 mmHg w 60. miesiącu leczenia.

W badaniu o akronimie OCT-1 oceniano także nasilenie bólu podczas aplikacji kropli przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, 0-100 mm). Stwierdzono postępujące obniżanie się nasilenia bólu związanego z aplikacją kropli w miarę upływu czasu (od wartości 27,0±19,7 w 30. dniu terapii do wartości 6,6±8,8 w 60. miesiącu terapii). Na tej podstawie można przypuszczać, że pacjent przyzwyczajają się do dyskomfortu i bólu wywoływanego aplikacją kropli w trakcie użytkowania, a poziom bólu staje się coraz bardziej akceptowalny wraz z postępowaniem terapii.

3.5. Profil bezpieczeństwa – dane dla interwencji alternatywnej (BSC)

Nie zidentyfikowano danych na temat bezpieczeństwa interwencji alternatywnej (BSC).

Na podstawie obserwacji zawatych w badaniu *Gahl 2000* [6] można stwierdzić, że brak leczenia kroplami z cysteaminą prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilania objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka i pogorszenia stanu pacjenta.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO CYSTADROPS® WZGLĘDEM BSC W POPULACJI PACJENTÓW Z CYSTYNOZĄ NEFROPATYCZNĄ

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej produktu leczniczego Cystadrops® względem najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC) w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce oka odkładają się kryształki cystyny – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Cystadrops®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Cystadrops® w leczeniu pacjentów z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cystadrops® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 20.07.2017, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Cystadrops®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [18].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z ChPL Cystadrops®, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMIPIB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić dane pochodzące z programu NPU (ang. *Named Patient Use*), oznaczającego procedurę donacji niezarejestrowanego leku bezpośrednio przez producenta na imienne

zamówienie dla chorego (dane NPU zostały zamieszczone w raporcie z przebiegu prób klinicznych OCT-1 oraz CHOC, dostarczonym przez zleceniodawcę (data on file) [4]; były również opublikowane w raporcie EPAR Europejskiej Agencji Leków dotyczącym oceny produktu leczniczego Cystadrops®) [5].

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cystadrops®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystadrops® [18].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas leczenia produktem leczniczym Cystadrops® były: ból oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, niewyraźne widzenie lub podrażnienie oka. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Ból oka (ICD-10: H57.1)	+				
	Niewyraźne widzenie (ICD10: H53.3)	+				
	Podrażnienie oka (ICD10: H44.9)	+				
	Przekrwienie oka (ICD10: H44.9)	+				
	Świąd oka (ICD10: L29.8)	+				
	Zwiększone łzawienie (ICD10: H04.1)	+				
	Wydzielina w oku (ICD10: H44.9)	+				
	Nietypowe odczucia wewnątrz oka (ICD10: H05.9)		+			
	Suchość oka (ICD10: H04.1)		+			
	Uzucie ciała obcego w oku (ICD10: H05.8)		+			
	Obrzęk powiek (ICD10: H02.8)		+			
	Podrażnienie powiek (ICD10: H02.8)		+			
	Zaburzenia widzenia (ICD10: H53.1)		+			
	Jęczmień (ICD-10: H00.0)		+			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie „lepkość oczu” i „lepkość rzęs”) (ICD10: H44.9)	+				
	Ból w miejscu zakraplania (ICD10: H44.9)		+			

Dzieci i młodzież

Częstość, typ i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

W ramach badań klinicznych i francuskiego programu NPU obserwowano 69 pacjentów z populacji pediatrycznej, spośród nich 19 pacjentów było w wieku poniżej 6 lat, 21 w wieku od 6 do 12 lat i 29 w wieku od 12 do 18 lat.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Cystadrops® zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oczu.

Stwierdzono również, że chlorek benzalkoniowy, który jest powszechnie stosowany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodzącą keratopatię. Zaleca się ścisłą obserwację.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy powoduje odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinstruować, aby wyjmowali soczewki kontaktowe przed zakropieniem kropli do oczu i odczekali co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ całkowita zalecana dawka dobową cysteaminy nie przekracza około 0,4% największej zalecanej dawki cysteaminy podawanej doustnie w każdej grupie wiekowej, nie przewiduje się żadnych interakcji z doustnie podawanymi produktami leczniczymi.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Całkowita zalecana dobową dawką cysteaminy zakraplanej do oczu nie przekracza około 0,4% największej zalecanej dawki cysteaminy podawanej doustnie w każdej grupie wiekowej. Ekspozycja ogólnoustrojowa cysteaminy po podaniu do oka jest w związku z tym niższa niż po podaniu doustnym. Pomimo, że nie należy się spodziewać wpływu na ciążę i karmienie piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na cysteaminę jest nieistotna, należy podjąć środki ostrożności podczas jednoczesnego leczenia cysteaminą podawaną doustnie.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wpływ nieleczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany.

Z tego względu cysteaminy podawanej doustnie nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania produktu leczniczego, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cysteamina przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz potomstwo, przeciwwskazane jest karmienie piersią przez kobiety przyjmujące cysteaminę.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu cysteaminy na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu.

5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [20], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [19], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [21], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [22] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [23]. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa cysteaminy (w postaci kropli do oczu – produkt leczniczy Cystadrops®), aktualne są na dzień 20.07.2017 r.

Na stronach, FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®). Na stronie EMA odnaleziono raport EPAR dotyczący produktu leczniczego Cystadrops® [5]. W raporcie EPAR umieszczono informacje pochodzące z raportu firmy *Orphan Europe* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops®, w tym dodatkowe dane z rejestru NPU. Dane te opisano w osobnym rozdziale (poniżej).

5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z rejestru NPU

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® włączono również dane pochodzące z programu NPU (ang. *Named Patient Use*), oznaczającego procedurę donacji niezarejestrowanego leku bezpośrednio przez producenta na imienne zamówienie dla chorego (dane NPU zostały zamieszczone w raporcie z przebiegu prób klinicznych OCT-1 oraz CHOC, dostarczonym przez zleceniodawcę (*data on file*); były

również opublikowane w raporcie EPAR Europejskiej Agencji Leków dotyczącym oceny produktu leczniczego Cystadrops®). Procedura NPU umożliwi lekarzowi prowadzącemu leczenie chorego wnioskowanie o donację niezarejestrowanego jeszcze leku dla konkretnego chorego. W tych przypadkach lekarz prowadzący leczenie kontaktuje się bezpośrednio z producentem leku.

W latach 2011 – 2014 produkt leczniczy Cystadrops® w ramach programu NPU podawano łącznie 310 pacjentom. Spośród nich, 104 pacjentów leczono na terenie krajów europejskich (Dania, Francja, Szwecja, Norwegia, Finlandia, Islandia, Hiszpania i Francja), 150 na terenie Turcji, pozostałych 56 na terenie innych krajów takich jak Brazylia, Indie, Rosja oraz krajach Bliskiego Wschodu. Populacja francuska stanowiła najliczniejszą grupę wśród populacji europejskich (80 pacjentów). Do programu NPU kwalifikowani byli pacjenci w wieku >2 lat. Liczebność poszczególnych grup wiekowych dla populacji francuskiej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7. Liczebność poszczególnych grup wiekowych pacjentów z populacji francuskiej włączonych do programu NPU [8]

Wiek w momencie rekrutacji	N (%)
2-6 lat	14 (17,5%)
6-12 lat	12 (15,0%)
12-18 lat	16 (20,0%)
>18 lat	38 (47,5%)
Ogółem	80 (100,0%)

Dane z rejestru NPU wskazują, że w opisywanym okresie obserwacji w populacji 310 pacjentów objętych programem wystąpiło 10 indywidualnych zgłoszeń działań niepożądanych, wyszczególnionych w Tabeli 8. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było podrażnienie oczu (6/10 zgłoszeń), częste były też zaburzenia ostrości widzenia i wydzielina z oka (w przypadku obu 3/10). Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów przyjmujących Cystadrops® w ramach NPU nie odbiegał od tego, jaki zaobserwowano w badaniach klinicznych OCT-1 oraz CHOC.

Tabela 8. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® w populacji pacjentów objętych programem NPU [8]

Kraj zgłoszenia	Zgłoszone działania niepożądane (wraz z kodami ICD-10)
Francja	Przekrwienie (H57.8), ból oka (H57.1), niewyraźne widzenie (H53), podrażnienie oczu (H57.8)
Francja	Niewyraźne widzenie (H53), podrażnienie oczu (H57.8), problemy z aplikacją leku
Francja	Niewyraźne widzenie (H53), podrażnienie oczu (H57.8), wydzielina z oka (H57.8), problemy z aplikacją leku
Francja	Niewyraźne widzenie (H53), podrażnienie oczu (H57.8), wydzielina z oka (H57.8)
Francja	Podrażnienie oczu (H57.8), wydzielina z oka (H57.8), problemy z aplikacją leku
Francja	Zwiększone łzawienie (H57.8)
Francja	Podrażnienie oczu (H57.8)
Szwecja	Podrażnienie oczu (H57.8)
Finlandia	Złogi (ang. floaters) w ciele szklistym (H43.3)
Szwecja	Złogi na rogówce (H18.0)

Ponadto, w raporcie EPAR Europejskiej Agencji Leków [5] uwzględniono uaktualnione dane z rejestru NPU (aktualne do dnia 15 marca 2015 roku). Populacja pacjentów z Francji do tego czasu powiększyła się do 106 osób

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

(w tym 54 osób poniżej 18. roku życia). Spośród nich, w okresie od 24 września 2013 roku do 15 marca 2015 roku (a więc zakres czasowy odmienny od tego uwzględnionego w raporcie z przebiegu prób klinicznych OCT-1 oraz CHOC [5]) ogółem 24 pacjentów doświadczyło wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęstszych należały: podrażnienie oka (N=9 – 8,5%), ból oka oraz niewyraźne widzenie (w obydwu przypadkach N=4 – 3,8%) oraz dyskomfort podczas aplikacji kropli (N=3 – 2,8%).

Podsumowując, w ramach rejestru NPU nie odnotowano występowania żadnych działań niepożądanych produktu leczniczego Cystadrops® odmiennych od tych, które obserwowano w próbach klinicznych OCT-1 oraz CHOC.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml) stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano najlepszą terapię podtrzymującą BSC (ang. *best supportive care*) stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [7] preparat Cystadrops® stosowany jest w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowana w niniejszym raporcie HTA populacja zawiera się w populacji objętej Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystadrops®, choć jest względem niej zawężona (wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej to jedna z możliwych postaci cystynozy, jednakże występująca w zdecydowanej większości przypadków).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®) z roztworem 0,10% chlorowodoru cysteaminy we wnioskowanym wskazaniu: badanie o akronimie CHOC. Biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby rzadkiej, a więc mając na uwadze ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno samej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z tego badania, pomimo braku adekwatnego komparatora. Uznano również, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminy (który jest substancją aktywną, a więc mogącą wykazywać efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza niż stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy.

Ponadto, w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w raporcie uwzględniono dodatkowe dane z badania o akronimie OCT-1. Badanie OCT-1 było badaniem jednoramiennym (ang. *single-arm study*), jednak z uwagi na istotne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej (w szczególności długi okres stosowania interwencji, wynoszący 5 lat), zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania w ramach oceny analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC.

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000*. Wyniki tego badania zostały przedstawione w formie opisowej w ramach oceny efektywności klinicznej interwencji alterantywnej w niniejszym raporcie.

Badanie *Gahl 2000* przeprowadzono w latach 1976-2000. Dokonywano w nim oceny pacjentów z cystynozą zgłaszających się do ośrodka leczenia cystynozą Narodowego Instytutu Zdrowia w Stanach Zjednoczonych. Łącznie oceniono w tym czasie 177 pacjentów, przy czym do poszczególnych analiz włączono grupy pacjentów o różnej liczebności. Badanie podzielono na dwie głównie części: część przekrojową (ang. *cross-sectional analysis*) oraz część longitudinalną (ang. *longitudinal analysis*). W części przekrojowej ocenie poddano 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, dla których wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej przed rozpoczęciem terapii kroplami z cysteiną. Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i na podstawie przyporządkowania fotografii obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCCS) wyciągnięto wnioski na temat akumulacji kryształów cystyny, postępującej wraz z wiekiem pacjenta. W części longitudinalnej prowadzono obserwację nasilania się akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnego leczenia w związku ze swoją chorobą.

Czas trwania leczenia w badaniach oceniających interwencję wnioskowaną (Cystadrops®), włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania, wynosił 90 dni w przypadku badania CHOC, oraz 5 lat w przypadku badania OCT-1. Uwzględniono wszystkie zaprezentowane w analizowanych próbach klinicznych okresy obserwacji celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops®.

W niniejszej analizie klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy danych z uwagi na różnice metodologiczne dla badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania systematycznego.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej a akronimie CHOC, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii (MD = -4,15 [95% CI: -6,26; -2,04]; p<0,001), ocenianej w analizie IVC. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształów cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej (odpowiednio MD = -0,59 [95% CI: -1,20; -0,005]; p=0,048 oraz MD = -0,92 [95% CI: -1,64; -0,19]; p=0,013).

Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 dniach (MD = -0,41 [95% CI: -0,68; -0,14]; p=0,003) i po 90 dniach terapii (MD = -0,69 [95% CI: -0,89; -0,49]; p<0,001). Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów (ang. *depth of crystal deposition, DCD*) względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii (MD = -56,90 [95% CI: -82,81; -30,99]; p<0,001). W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops®. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła

zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego (MD = -0,69 [95% CI: -1,00; -0,38]; $p < 0,001$), jak również samooceny z perspektywy pacjenta (MD = -0,50 [95% CI: -0,83; -0,17]; $p = 0,003$).

Natomiast w badaniu OCT-1 zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianego za pomocą analizy IVCN zanotowano spadek wyniku z $11,38 \pm 2,94$ do $7,94 \pm 4,39$ po 60 miesiącach terapii (średnia zmiana względem *baseline* MD = -3,44 \pm 2,78). Tendencję tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki, przy czym największe zmiany zaobserwowano dla warstwy błony Bowmana (średnia zmiana względem *baseline* MD = -1,19 \pm 0,75), warstwy powierzchniowego zrębu (średnia zmiana względem *baseline* MD = -1,00 \pm 0,77) oraz warstwy środkowego zrębu rogówki (średnia zmiana względem *baseline* MD = -0,69 \pm 1,01) po 60 miesiącach leczenia.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops® zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS (od średniej wartości $2,91 \pm 0,13$ do wartości $1,88 \pm 0,67$ po 60 miesiącach terapii, MD = -1,0 \pm 0,6) oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II (odpowiednio średnia zmiana MD = -68,9 \pm 34,1 względem *baseline* oraz MD = -139,8 \pm 104,4 μ m względem *baseline*). Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło (redukcja nasilenia światłowstrętu w ocenie lekarza prowadzącego od średniej wartości $2,50 \pm 0,89$ do wartości $1,63 \pm 0,89$ po 60 miesiącach leczenia, MD = -0,9 \pm 1,3).

Pacjenci oceniani w badaniu *Gahl 2000* nie stosowali żadnej aktywnej interwencji w związku ze zdiagnozowaną chorobą (nie przyjmowali kropli z cysteaminą w okresie przed wykonaniem fotografii w lampie szczelinowej), można uznać, że stanowili odpowiednik populacji, w której stosowany jest wybrany dla niniejszej analizy komparator BSC, czyli najlepsza terapia podtrzymująca.

Na podstawie analizy przekrojowej (ang. *cross-sectional analysis*) oceniono zmianę nasilenia akumulacji kryształków cystyny poprzez wykonywanie fotografii rogówki pacjenta w lampie szczelinowej. Doświadczony badacz oceniał na podstawie fotografii ilość kryształów cystyny w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna ilość kryształów) z odstępami 0,25 – przypisując w ten sposób każdej fotografii parametr CCCS (ang. *Corneal Cystine Crystal Score*). Następnie wyniki CCCS dla poszczególnych pacjentów zostały uśrednione w przyjętych grupach wiekowych. Każda z grup mieściła od 5 do 21 pacjentów.

Stwierdzono, że maksymalny wynik CCCS osiągany w pierwszym roku życia wynosi 0,25. Natomiast po osiągnięciu 16 miesięcy życia każdy z pacjentów ma już widoczne objawy akumulacji kryształów cystyny w rogówce. Progresywna akumulacja kryształów cystyny następuje z reguły w ciągu kilku pierwszych lat życia. Ponadto, mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10-12 lat wyniosła 3,00 (największa rozpoznawalna ilość kryształów), co sugeruje, że większość pacjentów osiąga maksymalne obciążenie depozytami cystyny w rogówce oka do wieku 12 lat. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50 (co oznacza prawie maksymalny wynik w skali). Wyniki części longitudinalnej badania potwierdziły wnioski uzyskane w części przekrojowej. Na podstawie regularnie powtarzanych pomiarów CCCS w grupie reprezentatywnej 9 pacjentów nie stosujących leczenia zaobserwowano postępujące nasilenie się akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian nasilenia parametru CCCS (wynikający z maksymalnej wartości parametru u tych pacjentów już na początku badania). Na podstawie wyników badania *Gahl 2000* można stwierdzić, że stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilenia objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

Ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej oceniany na podstawie badania klinicznego CHOC jest dobry. W trakcie terapii trwającej 90 dni nie odnotowano żadnych zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%),

podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (u 9 z 15 pacjentów – 60%). Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tylko w wypadku powodowania miejscowej reakcji podrażnienia oka wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Cystadrops®, który częściej niż 0,10% roztwór chlorowodoru cysteaminy powodował wystąpienie tego działania niepożądanego (OR=6,00 [95% CI: 1,26; 28,55]; p=0,024). W pozostałych przypadkach ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się znacząco pomiędzy produktem leczniczym Cystadrops® a 0,10% CH. Obydwie interwencje zawierały jednak aktywną substancję czynną (cysteaminę) oraz substancje pomocnicze, które mogły mieć związek z wystąpieniem reakcji miejscowych po zakropieniu oka. W przypadku stosowania wśród pacjentów z cystynozą podejścia BSC (najlepszej terapii wspomagającej), stanowiącego właściwy oceniany komparator w niniejszym raporcie, można założyć że wyżej opisane działania niepożądane nie wystąpią. Należy jednak w tej sytuacji mieć na uwadze stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego oraz fakt, iż Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) w raporcie EPAR (ang. *European Public Assessment Report – Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000*) dotyczącym produktu leczniczego Cystadrops® uznała, iż ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego leku jest pozytywny, a jego profil bezpieczeństwa akceptowalny.

Na podstawie zidentyfikowanych danych klinicznych, można wnioskować o wysokiej skuteczności produktu leczniczego Cystadrops® w redukcji objawów akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka pacjentów dotkniętych cystynozą nefropatyczną. Pacjenci stosujący krople do oczu Cystadrops® wykazują redukcję ilości kryształków w całej rogówce i poszczególnych jej warstwach, a także wynikających z tego objawów nasilenia światłowstrętu.

Należy podkreślić, że obecne standardy leczenia tej choroby w Polsce nie zapewniają pacjentom żadnych metod leczenia pozwalającego uzyskać efekt leczniczy, a brak leczenia (stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej BSC) prowadzi do stopniowego pogarszania się stanu pacjenta, uszkodzenia poszczególnych struktur przedniego segmentu gałki ocznej oraz obniżania jakości życia w tej populacji. Pomimo braku udokumentowanych, wysokojakościowych danych klinicznych z tego zakresu (stopniowe uszkodzenie struktur oka przez akumulujące kryształy cystyny jest procesem długotrwałym, mogącym obejmować dziesiątki lat, stąd trudności w ocenie tak przyjętego punktu końcowego), można również stwierdzić, że postępująca, nie leczona cystynozą może prowadzić do pogorszenia oraz utraty wzroku.

W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, pozwalając na poprawę stanu klinicznego, jak i jakości życia pacjenta, powinna stanowić terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje zatem pełne uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym, w ramach którego niejednokrotnie podkreśla się stwierdzenie, iż „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”.

Podsumowując, pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Cystadrops® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanych populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów i dzieci powyżej 2 roku życia dotkniętych objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka.

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Cystadrops®) w leczeniu pacjentów z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny, potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa leku, akceptowalny szczególnie przy uwzględnieniu ogólnego stosunku korzyści do ryzyka analizowanego preparatu.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas leczenia produktem leczniczym Cystadrops® były: ból oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, niewyraźne widzenie lub podrażnienie oka. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®).

W oparciu o dane z rejestru NPU również można potwierdzić akceptowalny poziom bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów objętych programem NPU były: podrażnienie oczu, zaburzenia ostrości widzenia i wydzielina z oka. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów przyjmujących Cystadrops® w ramach NPU nie odbiegał od tego, jaki zaobserwowano w badaniach klinicznych OCT-1 oraz CHOC.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Cystadrops® jest lekiem dobrze tolerowanym i charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka stosowania w populacji pacjentów z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak zidentyfikowania badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną (produkt leczniczy Cystadrops®) z wybranym komparatorem, tj. najlepszą terapią podtrzymującą BSC;
- Małą liczbę zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających interwencję wnioskowaną – dwa badania kliniczne (badania CHOC i OCT-1);
- Wyniki dotyczące efektywności klinicznej produktu leczniczego Cystadrops® pochodzące z badania CHOC przedstawiono w porównaniu z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy, który nie stanowił bezpośredniego komparatora wybranego w niniejszym raporcie; zdecydowano jednak o zasadności takiego postępowania, przy uwzględnieniu braku badań z tego zakresu, jak również biorąc pod uwagę standardy obecnej praktyki klinicznej w Polsce; przyjęto, że wykazanie przewagi interwencji wnioskowanej nad 0,10% CH świadczy również o przewadze nad brakiem jakiegokolwiek leczenia substancją aktywną, jak w przypadku podejścia BSC;
- W badaniu CHOC wziął udział jeden pacjent z rozpoznaniem późnej cystynozy nefropatycznej, wszyscy pozostali posiadali diagnozę wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej;
- Badanie OCT-1 przeprowadzono w populacji pacjentów ≥ 3 roku życia, przy czym populacja wnioskowana, jak i populacja w ChPL dotyczą pacjentów powyżej 2 roku życia (jednak uznano, że populacje te są bardzo zbliżone, a to ograniczenie nie powinno mieć wpływu na wyniki analiz);
- Tylko jedno badanie mogące stanowić podstawę wnioskowania co do efektywności klinicznej interwencji alternatywnej BSC (badanie *Gahl 2000*);
- Brak zaślepienia w randomizowanym badaniu CHOC;
- Średnia wiarygodność metodologiczna badania CHOC (wynik 4 punktów w skali Cochrane Collaboration – umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu);
- Niską jakość metodologiczną badania klinicznego OCT-1 – badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej;
- Niską jakość metodologiczną badania *Gahl 2000* – badanie przekrojowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej;
- Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego brak przeprowadzenia agregacji danych z tych badań;
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator dla badań OCT-1 oraz *Gahl 2000* – badania jednoramienne; zastosowano podejście prostego zestawienia wyników (ang. *naïve comparison*);
- Sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych w badaniu *Gahl 2000* ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji; dodatkowo nie było możliwe odczytanie danych z wykresów i przedstawienie ich w formie liczbowej ani też przeprowadzenie dla nich obliczeń;
- Niewielka liczebność prób w 2 badaniach dotyczących interwencji wnioskowanej włączonych do analizy, tj. 31 pacjentów w badaniu CHOC oraz 8 pacjentów w badaniu OCT-1 (co jednak należy uzasadnić mniejszą populacją ogólną chorych w tym wskazaniu, wynikającą z przeprowadzania badań dla choroby rzadkiej).

Badanie o akronimie CHOC włączone do niniejszej analizy stanowiło źródło danych o interwencji wnioskowanej o najwyższej wiarygodności danych (badanie z randomizacją), ocena narzędziem do oceny wiarygodności badań randomizowanych (Cochrane Collaboration Tool) wykazała że badanie to charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem wystąpienia błędu (wynik 4 punktów – średnia wiarygodność). Zaniżona ocena wynika w tym przypadku z braku zaślepienia próby. Mimo to, w związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie CHOC należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących z powodu odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Dwie pozostałe próby kliniczne włączone do niejszego przeglądu charakteryzowały się niską wiarygodnością. Były to badania OCT-1 oraz *Gahl 2000*, w których nie zastosowano randomizacji ani grupy kontrolnej (badania jednoramienne). Dodatkowo badanie *Gahl 2000* było badaniem przekrojowym retrospektywnym, w którym wnioski wyciągano na podstawie oceny historycznych danych pacjentów przed zastosowaniem leczenia. W związku z powyższym wyniki uzyskane w wymienionych badaniach mogą być obarczone błędem.

W tym kontekście ważne jest również podkreślenie faktu, iż wyniki i wnioski z kluczowych badań o akronimach CHOC i OCT-1 posłużyły jako podstawa do rejestracji produktu leczniczego Cystadrops® i zostały ocenione w ramach raportu EPAR Europejskiej Agencji Leków, co w znacznej mierze rekompensuje ograniczenia metodologiczne tych badań, traktując dostępne dowody naukowe jako niezmiennie istotne i możliwie, dla danej jednostki chorobowej, wiarygodne, rzutując tym samym pozytywnie na proces podejmowania decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach.

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) bez ograniczenia dotyczącego przedziału czasowego nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych oceniających badania które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cystadrops® względem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) stosowanych w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*), w którym oceniano efektywność kliniczną stosowania produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną: badanie o akronimie CHOC. Dodatkowo, w celu poszerzenia oceny efektywności i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej, w raporcie przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania o akronimie OCT-1. Odnaleziono tylko jedno badanie, którego wyniki można było przedstawić w ramach oceny efektywności klinicznej interwencji alternatywnej, którą w niniejszym raporcie stanowiła najlepsza terapia wspomagająca BSC.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono także 2 badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kropli zawierających cysteaminę w postaci 0,55% roztworu, jednak mających skład różniący się od produktu Cystadrops®. Należy także podkreślić, że były to preparaty przygotowywane w aptekach szpitalnych lub przygotowywane przez innego producenta. W związku z powyższym, w analizie nie uwzględniono wyników tych badań.

Nie odnaleziono żadnych doniesień z zakresu praktycznego stosowania produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu rogówki oka, w której odkładają się kryształki cystyny u osób dorosłych i dzieci powyżej 2 roku życia z cystynozą nefropatyczną, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej

Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również dane z rejestru NPU, w którym oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów z cystynozą, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [10, 11] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [9].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [9]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [10, 11].

W oparciu o dane pochodzące z Analizy Problemu Decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml) właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest stosowanie najlepszej terapii podtrzymującej BSC (ang. *best supportive care*). Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie wybranej terapii jako komparatora, zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego [24].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważanymi w ramach niniejszej analizy populacjami docelowymi w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka, wymagających terapii z użyciem kropli z cysteaminą (działających jako środek eliminujący cystynę poprzez przemianę cystyny w cysteinę i mieszany dwusiarczek cysteiny i cysteaminy (dane na podstawie ChPL [18]).

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych CHOC i OCT-1 jest zbieżna z populacją wnioskowaną, zdefiniowaną w Analizie Problemu Decyzyjnego. Populacja uwzględniona w ramach retrospektywnego badania *Gahl 2000* była poszerzona o dzieci w wieku przed 2. rokiem życia, jednak biorąc pod uwagę charakter i cel badania, a więc przedstawienie naturalnej historii rozwoju choroby, prezentacja wyników dla tej populacji była zasadna. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do tych badań były jasno sprecyzowane:

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml, roztwór kropli do oczu) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Uwzględnione w niniejszym raporcie randomizowane badanie CHOC charakteryzuje się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (90 dni), który uznano jednakże za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną. Ponadto, w badaniu OCT-1 zaprezentowano wyniki pochodzące z okresu obserwacji równego 5 lat, co pozwoliło na wiarygodną ocenę interwencji wnioskowanej w analizowanej populacji, zarówno pod względem efektywności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano zatem następujące punkty końcowe:

Skuteczność kliniczna:

- zmiana ilości kryształków cystyny względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej *in vivo* (IVCM) – ogółem dla całej rogówki oraz w poszczególnych jej warstwach,
- zmiana ilości kryształków cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS,
- nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta,
- głębokość odkładania się kryształków - DCD (ang. *depth of crystal deposition*) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT);

Profil bezpieczeństwa:

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- miejscowe reakcje niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, podrażnienie, pieczenie),
- parametry okulistyczne: grubość centralna rogówki [μm] oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (analiza OCT), (CCT, ang. *central corneal thickness*), ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), wrażliwość na kontrast (jednostki logarytmiczne – minimalny postrzegany kontrast), ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP), [mmHg] – zmiany tych parametrów podczas terapii mogą świadczyć o negatywnym wpływie terapii na narząd wzroku pacjentów.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również uwzględniając fakt przeprowadzania analizy HTA we wskazaniu choroby rzadkiej, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za odpowiednią oraz że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml) w porównaniu z najlepszą

terapią podtrzymującą BSC w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMIT) randomizowane badanie CHOC włączone do analizy głównej zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiło poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Badanie o akronimie CHOC [1] włączone do niniejszej analizy stanowiło źródło danych o interwencji wnioskowanej o najwyższej wiarygodności danych (badanie z randomizacją), ocena narzędziem do oceny wiarygodności badań randomizowanych (Cochrane Collaboration Tool) wykazała że badanie to charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem wystąpienia błędu (wynik 4 punktów – średnia wiarygodność). Zaniżona ocena wynika w tym przypadku z braku zaślepienia próby. Mimo to, w związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie CHOC należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących z powodu odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Na podstawie dodatkowych danych udostępnionych przez Zleceniodawcę [3,4] (raport z przebiegu próby klinicznej, *data on file*) również można stwierdzić, że wiarygodność przeprowadzenia próby klinicznej CHOC była odpowiednia, aby na jej podstawie móc przenieść wyniki na populację ogólną. Badanie było badaniem randomizowanym z grupą kontrolną. Podano pełny opis populacji ocenianych w badaniu (populacja FAS oraz SS), jak również raportowano dane na temat utraty pacjentów z badania, wraz z jej przyczyną. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, które miały największe znaczenie dla przebiegu i wnioskowania w niniejszej analizie klinicznej. Ponadto, w związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, badanie o akronimie CHOC należy uznać za wiarygodne i pozwalające ekstrapolować wyniki na populację ogólną osób chorych cierpiących z powodu odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka.

Dodatkowo, w raporcie HTA zaprezentowano wyniki z dwóch badań o niższej wiarygodności – jednoramiennego badania o akronimie OCT-1 [2] oraz badania retrospektywnego *Gahl 2000* [6] (również jednoramiennego). Badanie OCT-1 uzyskało bardzo wysoką – maksymalną ocenę w skali NICE (8/8 punktów), ponadto, za szczególną wartość tego badania uznano długi okres leczenia i obserwacji pacjentów wynoszący 5 lat. Badanie *Gahl 2000* również oceniano wg skali NICE, mając na uwadze fakt, iż badanie to było badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, a więc jednoramiennym. Badanie *Gahl 2000* również uzyskało stosunkowo wysoką ocenę w skali NICE: 6/8 punktów, a więc jego wiarygodność można uznać za dobrą.

Mimo stosunkowo niskiej wiarygodności włączonych badań należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą rzadką i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione lub często wręcz niemożliwe. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych badań wydaje się w pełni uzasadnione.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cystadrops® względem najlepszej opieki podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) stosowanych w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

8.6. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z raportem EPAR

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) w raporcie EPAR (ang. *European Public Assessment Report* - Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000) dotyczącym produktu leczniczego Cystadrops®, oprócz danych z prób klinicznych CHOC i OCT-1 (opisanych w części głównej niniejszego raportu) przedstawiła również podsumowanie z innych badań klinicznych, w których stosowano krople z cysteaminą u pacjentów z cystynozą, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

Autorzy niniejszego raportu HTA postanowili również w ramach dyskusji przedstawić skróconą wersję wyników uzyskanych w powyższych badaniach, pomimo że nie spełniły one kryteriów włączenia do analizy głównej z uwagi na odmienną od analizowanej interwencję (krople z cysteaminą w różnych stężeniach procentowych oraz w postaci odmiennej formuacji).

W tabeli poniżej przedstawiono skrócone charakterystyki wraz z wynikami dotyczącymi oceny skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z tych badań.

Tabela 9. Dodatkowe badania uwzględnione przez Europejską Agencję Leków w ramach raportu EPAR dla produktu leczniczego Cystadrops® - skrócona wersja wyników z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa cysteaminy (na podstawie publicznej wersji raportu EPAR [5])

Badanie	Typ	Stężenie cysteaminy	Komparator	Dawkowanie	Czas trwania	Wiek i liczebność grup	Bezpieczeństwo	Skuteczność
<i>Kaiser-Kupfer 1990</i>	RCT z podwójnym zaślepieniem	0,1% - 0,5% (modyfikowane w trakcie badania)	Sól fizjologiczna	1 kropla co godzinę w ciągu dnia	47 m-cy	Grupa 1: <4 lata (N=18) Grupa 2: 4-31 lat (N=11)	Nie wykazano działań niepożądanych	10 pacjentów - zmniejszenie ilości kryształów, 15 - brak zmian, 4 - wycofanych z badania
<i>McDonald 1990</i>	Podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo	0,3%	Sól fizjologiczna	1 kropla 4x dziennie	7 m-cy	33 miesiące - 21 lat (N=4)	Nie wykazano działań niepożądanych poza krótkotrwałym podrażnieniem po podaniu. Brak w szczególności: zaczerwienienia oczu, keratopatii	Brak zmian w ilości kryształów i ostrości widzenia
<i>Jones 1991</i>	Opis przypadku	0,5%	Brak	1 kropla co godzinę w ciągu dnia	3 m-ce	2 lata (N=1)	BD	Praktycznie całkowity zanik kryształów, poprawa nasilenia światłowstrętu
<i>Broadbury 1991</i>	RCT (z podwójnym zaślepieniem)	0,2%	Sól fizjologiczna	6x dziennie	5 m-cy	8-16 lat (N=6, 1 pacjent wycofany 2 tyg. po rozpoczęciu badania)	BD	Redukcja ilości kryształów, poprawa w zakresie: światłowstrętu, bólu, śluzu powiek (N=5) i kontrastu widzenia (N=3)

Badanie	Typ	Stężenie cysteaminy	Komparator	Dawkowanie	Czas trwania	Wiek i liczebność grup	Bezpieczeństwo	Skuteczność
<i>Gräf 1992</i>	Opis przypadku	0,1% prawe oko 0,5% lewe oko	Kontrola: lewe oko - brak leczenia przez 26 tyg.	6-8 kropli dziennie	26 tyg- (prawe oko), 12 tyg. (lewe oko)	2 lata (N=1)	Nie wykryto działań niepożądanych po 26 tygodniach terapii cysteaminą w stężeniu 0,1%	Zanik kryształów po 26 lub 12 tygodniach leczenia (odpowiednio po 0,1% i 0,5% cysteaminy)
<i>Blanksma 1996</i>	BD	5 mg/ml w roztworze zaw. 0,5% hydroksypropylom etylocelulozy i 0,01% chlorku benzalkoniowego	Brak	5x dziennie	6 m-cy	BD, N=3	BD	Poprawa światłowstrętu. U 2/3 pacjentów – poprawa zdolności adaptacji
<i>Tsiloa 2003</i>	RCT (z podwójnym zaslepieniem)	0,55% w buforze fosforanowym (1,85%) z EDTA (0,01%) i chlorkiem benzalkoniowym (0,01%)	0,55% cysteaminy z 0,01% chlorku benzalkoniow ego (bez EDTA)	1 kropla co godzinę w ciągu dnia	1 rok	2-11 lat (N=16)	Brak poważnych działań niepożądanych	Zmniejszenie ilości kryształów (CCCS): 47% w grupie kontrolnej, 7% w grupie z EDTA
<i>86-B-0062A</i>	BD	0,1%	Sól fizjologiczna	1 kropla co godzinę w ciągu dnia	4-5 m-cy	<2 lata (N=2)	Nie wykryto miejscowej toksyczności po podaniu cysteaminy, w szczególności brak: zaczerwienienia oczu, podrażnienia	Krople były dobrze tolerowane, nastąpiła poprawa kliniczna
<i>86-B-0006213-1</i>	RCT (z podwójnym zaslepieniem)	0,1%	Kontrola: Jedno oko lezione, jedno z podanym placebo	BD	BD	N=19	Zarejestrowane działania niepożądane: świąd, podrażnienie (zarówno po cysteaminie jak i placebo)	Redukcja ilości kryształów (CCCS) o 1 punkt u pacjentów z początkowym CCCS ≥ 1
<i>86-B-0006218-2</i>	RCT (z podwójnym zaslepieniem)	0,5%	Kontrola: jedno oko lezione, jedno z podanym placebo	BD	BD	Grupa z cysteaminą: N=8 Grupa kontrolna: b.d.	Częstość działań niepożądanych taka sama w obu grupach (łącznie zgłaszane przez 17 pacjentów; najczęściej: ból, zaczerwienienie). Brak doniesień o fotofobii i uszkodzeniach rogówki	Redukcja ilości kryształów (CCCS) o 1 punkt (w leczonym oku w porównaniu z okiem traktowanym placebo)

INAR
INSTITUTE ARCANIS

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią dystrofy cystynozy nefropatycznej

Badanie	Typ	Stężenie cysteaminy	Komparator	Dawkowanie	Czas trwania	Wiek i liczebność grup	Bezpieczeństwo	Skuteczność
92-EI-0230	Podwójnie zaslepione	0,5% z chlorkiem benzalkoniowym	0,5% (bez konserwantu)	BD	BD	N=20	Jeden przypadek działania niepożądanego (pieczenie, podrażnienie oczu), obejmujący oboje oczu	Redukcja gęstości kryształów (CCCS <1) utrzymująca się przez 1 rok
9-4-EI-0016	Podwójnie zaslepione	0,5%	0,5% cystamina	1 kropla co godzinę w ciągu dnia	8-20 m-cy	3-29 lat (N=14)	3 pacjentów zgłaszało działania niepożądane (zaczernienie, pieczenie oczu)	Brak efektywności cysteaminy (badanie wstrzymane)

BD = brak danych

Na podstawie przedstawionych w skróconej formie wyników badań klinicznych, w których stosowano roztwór cysteaminy w leczeniu pacjentów z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka, można stwierdzić, że cysteamina w stężeniu 0,50% lub 0,55% jest skuteczna w redukcji kryształków cystyny w obrębie rogówki oka i związanymi z tym objawami (m.in. nasilenia światłowstrętu), jedyną przy uwzględnieniu stosowaniu częstego schematu dawkowania – tj. zazwyczaj przy zakrapianiu oczu co godzinę w okresie czuwania. **Produkt leczniczy Cystodrops®, w którym stężenie chlorowodoru cysteaminy wynosi również 0,55% (odpowiednik 3,8 mg/ml cysteaminy), posiada przewagę nad innymi preparatami o takim stężeniu wynikające z jego unikatowej żelowej formulacji, pozwalającej na zmniejszenie częstości dawkowania do 4 razy na dobę (lub mniej w miarę postępu terapii). Brak konieczności stosowania kropli co godzinę znacznie poprawia komfort terapii oraz stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. compliance), co również ma znaczenie dla efektów leczenia. Ponadto, w wymienionych badaniach nie stwierdzono występowania ciężkich lub poważnych działań niepożądanych, a miejscowe reakcje niepożądane, takie jak zaczerwienienie, pieczenie czy podrażnienie oczu, związane było z miejscową aplikacją kropli.**

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Cysteamine"[Mesh]	2977
2.	Cysteamine	4139
3.	Cystadrops	1
4.	"beta-Mercaptoethylamine" OR "beta Mercaptoethylamine" OR Mercaptoethylamine OR Mercamine OR Mercaptamine	4370
5.	"2-Aminoethanethiol" OR "2 Aminoethanethiol" OR "35S-Labeled Cysteamine" OR "35S Labeled Cysteamine"	4214
6.	Cysteamine OR Cystagon OR Becaptan	4139
7.	"Cysteamine Bitartrate" OR "Cysteamine Tartrate" OR "Cysteamine Dihydrochloride" OR "Cysteamine Hydrochloride" OR "Cysteamine Maleate" OR "Cysteamine Tosylate" OR "Cysteamine Hydrobromide"	4139
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4445
9.	"Cystinosis"[Mesh]	1154
10.	Cystinosis	1423
11.	"Cystine Disease" OR "Cystine Diseases" OR "Cystine Storage Disease" OR "Cystine Storage Diseases" OR Cystinoses OR "Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein"	2202
12.	"Defect of Cystinosis" OR "Defect of Cystinosins" OR "Nephropathic Cystinosis" OR "Nephropathic Cystinoses" OR "Cystine Diathesis" OR "Cystine Diatheses"	1435
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2209
14.	#8 AND #13	345

Data wyszukiwania: 30.01.2018

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Cysteamine] explode all trees	19
2.	Cysteamine:ti,ab,kw	47
3.	Cystadrops:ti,ab,kw	0
4.	'beta-Mercaptoethylamine' or 'beta Mercaptoethylamine' or Mercaptoethylamine or Mercamine or Mercaptamine:ti,ab,kw	20

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	'2-Aminoethanethiol' or '2 Aminoethanethiol' or '35S-Labeled Cysteamine' or '35S Labeled Cysteamine':ti,ab,kw	0
6.	Cysteamine or Cystagon or Becaptan.ti,ab,kw	3
7.	'Cysteamine Bitartrate' or 'Cysteamine Tartrate' or 'Cysteamine Dihydrochloride' or 'Cysteamine Hydrochloride' or 'Cysteamine Maleate' or 'Cysteamine Tosylate' or 'Cysteamine Hydrobromide':ti,ab,kw	15
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	51
9.	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	16
10.	Cystinosis.ti,ab,kw	28
11.	'Cystine Disease' or 'Cystine Diseases' or 'Cystine Storage Disease' or 'Cystine Storage Diseases' or Cystinoses or 'Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein':ti,ab,kw	59
12.	'Defect of Cystinosin' or 'Defect of Cystinosins' or 'Nephropathic Cystinosis' or 'Nephropathic Cystinoses' or 'Cystine Diathesis' or 'Cystine Diatheses':ti,ab,kw	16
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	76
14.	#8 AND #13	22

Data wyszukiwania: 30.01.2018

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'mercaptamine'/exp	4605
2.	cystinosis	2040
3.	'cystinosis'/exp	1800
4.	cysteamine	4100
5.	Cystadrops	10
6.	'beta-mercaptoethylamine' OR 'beta mercaptoethylamine' OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine	4830
7.	'2-aminoethanethiol' OR '2 aminoethanethiol' OR '35s-labeled cysteamine' OR '35s labeled cysteamine'	128
8.	cysteamine OR cystagon OR becaptan	146
9.	'cysteamine bitartrate' OR 'cysteamine tartrate' OR 'cysteamine dihydrochloride' OR 'cysteamine hydrochloride' OR 'cysteamine maleate' OR 'cysteamine tosylate' OR 'cysteamine hydrobromide'	151

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	'1 amino 2 mercaptoethane' OR '2 aminothioethanol' OR '2 mercapto ethylamine hydrochloride' OR '2 mercaptoethyl ammonium chloride' OR '2 mercaptoethylamine' OR '2 mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'aminoethanethiol' OR 'beta mercapto ethylamine' OR 'beta mercapto ethylamine hcl' OR cystaran OR dropcys OR lambratene OR 'mercaptamine bitartrate' OR 'mercaptamine chloric acid' OR 'mercaptamine hydrochloride' OR 'mercaptamine tartrate' OR mercaptoamine OR mercaptoethanolamine OR 'mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'nsc 25116' OR procysbi OR thioethanolamine OR 'wr 347'	397
11.	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6220
12.	cystinosis	2040
13.	'cystine disease' OR 'cystine diseases' OR 'cystine storage disease' OR 'cystine storage diseases' OR cystinosis OR 'defect of lysosomal cystine transport protein'	20
14.	'defect of cystinosin' OR 'defect of cystinosins' OR 'nephropathic cystinosis' OR 'nephropathic cystinosis' OR 'cystine diathesis' OR 'cystine diatheses'	485
15.	'abderhalden disease' OR 'abderhalden fanconi syndrome' OR 'lignac fanconi syndrome'	2
16.	#2 OR #3 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2049
17.	#11 AND #16	607

Data wyszukiwania: 30.01.2018

9.1. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badania dla interwencji wnioskowanej: produkt leczniczy Cystadrops® w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce oka odkładają się kryształki cystyny to badanie o akronimie CHOC oraz badanie o akronimie OCT-1.

Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych dla badania o akronimie CHOC [1]

Badanie		CHOC (Liang 2017 + data on file)
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	2 ośrodki we Francji	
Metodyka	Typ badania	RCT, otwarte, z grupami równoległymi (podtyp II A), badanie kliniczne fazy III
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (Cystadrops® vs chlorowodorek cysteaminy 0,1%) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji i metody
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Superiority
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowe: zmiana ilości kryształów cystyny względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM)</p> <p>II-rzędowe: nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta (w skali 0-5); głębokość odkładania się kryształów - DCD (and. <i>depth of crystal deposition</i>) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT); zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS</p> <p>Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, miejscowych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych, parametry okulistyczne</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności (wyniki dla I-rzędowego punktu końcowego przedstawiono dla 20 spośród 31 pacjentów którzy wzięli udział w badaniu) Przedstawiono wyniki dla populacji per-protocol (PP)	
Utrata pacjentów z badania	Jeden z pacjentów został utracony z badania po randomizacji	
Źródła finansowania	Orphan Europe SARL	
Publikacje do badania	Liang 2017 + Data on file (raport oraz protokół z badania udostępniony przez Złeceniodawcę) oraz raport EPAR Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>European Public Assessment Report - Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000</i>)	
Kryteria włączenia		

- Pacjenci z dziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, zdiagnozowanej na podstawie typowych objawów klinicznych oraz poziomu cystyny w leukocytach wyższym niż 1,5 nmol hemicystyny na miligram;
- Obecność kryształów cystyny w rogówce potwierdzona za pomocą lampy szczelinowej;
- Wiek ≥ 2 lat;

Kryteria wykluczenia

- Niekontrolowane choroby wątroby, choroby sercowo-naczyniowe, choroby neurologiczne lub nowotwory w wywiadzie;
- Uzależnienia od alkoholu lub narkotyków w historii pacjenta;
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; kobiety w wieku prokreacyjnym nie stosujące metod antykoncepcyjnych;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Cystadrops®	CH 0,1%	Wszyscy pacjenci	
Liczebność, n	15	16	31	
Mężczyźni, n (%)	7 (46,7%)	8 (50,0%)	15 (48,4%)	
Kobiety, n (%)	8 (53,3%)	8 (50,0%)	16 (51,6%)	
Wiek podczas włączenia, lata	Średnia \pm SD	19,2 \pm 15,5	15,1 \pm 10,3	
	Min; max	2,87; 62,6	3,49; 36,0	
	Mediana (K1; K3)	13,5 (8,62; 27,3)	11,8 (6,90; 19,1)	13,3 (7,01; 24,3)
Przynależność do klas wiekowych, n (%)	Dzieci <12 lat	5 (33,3%)	8 (50,0%)	13 (41,9%)
	Młodzież 12 do <18 lat	3 (20,0%)	3 (18,8%)	6 (19,4%)
	Dorośli <18 lat	7 (46,7%)	5 (31,3%)	12 (38,7%)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Cystadrops®: 1 kropla do każdego oka 4x dziennie	CH 0,1%: 1 kropla do każdego oka 4x dziennie
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny nasilenia objawów dokonywano po 30 i 90 dniach leczenia.	
Sposób podawania leku	Do oczu (Cystadrops®)	Do oczu (CH 0,1%)
Okres leczenia	90 dni	
Okres obserwacji	90 dni	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce względem wartości początkowej (analiza IVCM)	<p>Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) w całej rogówce oka po 30 oraz 90 dniach terapii.</p> <p>Ocena gęstości kryształów w skali od 0 do 4, gdzie:</p> <p>0 = brak kryształów 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym</p>	Średnia (SD)

<p>Zmiana ilości kryształów cystyny w poszczególnych warstwach rogówki względem wartości początkowej (analiza IVCN)</p>	<p>Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) w poszczególnych warstwach rogówki oka (nabłonek, nabłonek podstawny, błona Bowmana, powierzchniowy zrąb rogówki, środkowy zrąb rogówki, głęboki zrąb rogówki) po 30 oraz 90 dniach terapii.</p> <p>Ocena ilości kryształów w skali od 0 do 4, gdzie:</p> <p>0 = brak kryształów 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym</p>	<p>Średnia (SD)</p>
<p>Zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej (CCCS)</p>	<p>Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej w całej rogówce oka po 30 oraz 90 dniach terapii</p> <p>[wynik to średnia wartość parametru CCCS wg skali Gahl'a – możliwe wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna gęstość kryształów) z odstępami 0,25]</p>	<p>Średnia (SD)</p>
<p>Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza OCT – zmiana względem wartości początkowej) [µm]</p>	<p>Głębokość osadzania się kryształów cystyny [µm] (DCD, ang. <i>depth of crystal deposition</i> lub <i>crystal thickness</i>) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT), po 30 oraz 90 dniach terapii</p>	<p>Średnia (SD)</p>
<p>Nasilenie światłowstrętu</p>	<p>Nasilenie światłowstrętu w skali ocen 0-5 (gdzie 0 to brak światłowstrętu, a 5 – ekstremalny światłowstręt), oceniane po 30 oraz 90 dniach terapii</p>	<p>Średnia (SD)</p>
<p>Poważne zdarzenia niepożądane</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (90 dni) wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane</p>	<p>n</p>
<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (90 dni) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane</p>	<p>n</p>
<p>Zdarzenia niepożądane</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (90 dni) wystąpiły zdarzenia niepożądane</p>	<p>n</p>
<p>Miejscowe zdarzenia niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, pieczenie, podrażnienie, niewyraźne widzenie)</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 90 dni wystąpiły miejscowe zdarzenia niepożądane podczas zakraplania oczu takie jak: kłucie, pieczenie, niewyraźne widzenie i inne</p>	<p>n</p>
<p>Integralność nabłonka</p>	<p>Integralność nabłonka rogówki oceniana na podstawie wyników barwienia mikroskopowego po 30 i 90 dniach terapii</p>	<p>Średnia (SD)</p>

Ostrość wzroku [logMAR]	Ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniane po 90 dniach terapii	Średnia (SD)
Wrażliwość na kontrast	Wrażliwość oka na kontrast widzenia oceniana w zakresie oceny od -0,3 do +0,3 po 90 dniach terapii	Średnia (SD)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe [mmHg]	Ciśnienie wewnątrzgałkowe [mmHg] (intraocular pressure, IOP) oceniane po 90 dniach terapii	Średnia (SD)

Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych dla badania o akronimie OCT-1 [2]

Badanie		OCT-1 (Labbe 2014 + data on file)
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)	
Ocena w skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	2 ośrodki we Francji	
Metodyka	Typ badania	Otwarte badanie prospektywne bez grupy kontrolnej (podtyp IV C), badanie typu <i>dose-response</i> , badanie kliniczne fazy I/IIa
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowe: ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w długim okresie stosowania (częstość występowania działań niepożądanych, miejscowych działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych).</p> <p>II-rzędowe: określenie najniższej efektywnej dawki leku zgodnie z empirycznym algorytmem dostosowawczym zaplanowanym dla tego badania; nasilenie bólu podczas zakraplania oczu (wizualna skala analogowa 0-100 mm); parametry okulistyczne: wrażliwość na kontrast (ang. <i>visual contrast sensitivity</i>); grubość centralnej rogówki - CCT (ang. <i>central corneal thickness</i>), ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>, IOP); najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>best-corrected visual acuity</i>, BCVA); Ocena efektywności leczenia; nasilenie światłowstrętu (w skali 0-5); zmiana ilości kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM); zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej - parametr CCCS, głębokość odkładania się kryształów - DCD (and. <i>depth of crystal deposition</i>) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (AS-OCT) oraz w analizie HRT-II;</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	
Źródła finansowania	Orphan Europe	

Publikacje do badania	Labbe 2014 + data on file (raport oraz protokół z badania udostępniony przez Zleceniodawcę), raport EPAR Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>European Public Assessment Report - Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000</i>)
-----------------------	---

Kryteria włączenia

- Pacjenci z dziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, zdiagnozowanej na podstawie typowych objawów klinicznych oraz poziomu cystyny w leukocytach wyższym niż 1,5 nmol hemicystyny na miligram,
- Obecność kryształów cystyny w rogówce potwierdzona za pomocą lampy szczelinowej;
- Wiek ≥ 3 lat;
- Stosowanie kropli do oczu z 0,1% chlorowodorkiem cysteaminy przez co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia

- Niekontrolowane choroby wątroby, choroby sercowo-naczyniowe, choroby neurologiczne lub nowotwory w wywiadzie;
- Uzależnienia od alkoholu lub narkotyków w historii pacjenta;
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; kobiety w wieku prokreacyjnym nie stosujące metod antykoncepcyjnych.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Ogółem	Mediana	Zakres
Liczba pacjentów, n	8	-	-
Mężczyźni/kobiety, n	2/6	-	-
Wiek w momencie diagnozy, miesiące	17,5 \pm 10,8	16	0-38
Długość trwania choroby w momencie włączenia do badania, lata	6,9 \pm 4,9	7	0-19
Wiek w momencie włączenia do badania	12,1 \pm 4,6	12	7-21
Przeszczep nerki, n	3	-	-
Poziom cystyny w leukocytach (nmol hemicystyny/mg)	2,6 \pm 1,9	2	0,8-5,6
Liczba aplikacji kropli 0,1% chlorowodorku cysteaminy w ciągu dnia w trakcie fazy wstępnej badania	4,0 \pm 0,5	4	3-5

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Cystadrops® 0,55% chlorowodorek cysteaminy, 3-5 razy dziennie w zależności od fazy badania i odpowiedzi na leczenie.
Sposób podawania leku	Aplikacja kropli do oczu
Okres leczenia	5 lat (60 miesięcy)
Okres obserwacji	5 lat (60 miesięcy)

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (60 miesięcy) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane	n
Zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (60 miesięcy) wystąpiły zdarzenia niepożądane	n
Miejscowe reakcje niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (60 miesięcy) wystąpiły miejscowe reakcje niepożądane	n
Nasilenie bólu podczas aplikacji kropli w skali VAS - zmiana względem wartości początkowej	Średnie nasilenie bólu podczas zakraplania leku, oceniane po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii wg wizualnej skali analogowej (<i>visual analogue scale</i> , VAS) [0-100 mm]	Średnia (SE)
Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) w całej rogówce oka po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii. Ocena ilości kryształów w skali od 0 do 4, gdzie: 0 = brak kryształów 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym	Średnia (SD)
Zmiana ilości kryształów cystyny w poszczególnych warstwach rogówki względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) w poszczególnych warstwach rogówki oka (nabłonek, nabłonek podstawny, błona Bowmana, powierzchniowy zrąb rogówki, środkowy zrąb rogówki, głęboki zrąb rogówki) po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii Ocena ilości kryształów w skali od 0 do 4, gdzie: 0 = brak kryształów 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym	Średnia (SD)
Zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce względem wartości początkowej [CCCS]	Ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej w całej rogówce oka po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

	[wynik to średnia wartość CCCS wg skali Gahl'a – możliwe wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna gęstość kryształów) z odstępami 0,25]	
Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza OCT – zmiana względem wartości początkowej) [µm]	Głębokość osadzania się kryształów cystyny [µm] (DCD, ang. <i>depth of crystal deposition</i> lub <i>crystal thickness</i>) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (AS-OCT), po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza HRT-II – zmiana względem wartości początkowej) [µm]	Głębokość osadzania się kryształów cystyny [µm] (DCD, ang. <i>depth of crystal deposition</i> lub <i>crystal thickness</i>) oceniana za pomocą scanningowej tomografii laserowej (HRT-II), po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Grubość centralnej rogówki – CCT (analiza OCT) [µm]	Grubość centralnej rogówki [µm] (CCT, ang. <i>central corneal thickness</i>) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (AS-OCT), po 1, 3, 6, 12, 24, 36 oraz 48 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Nasilenie światłowstrętu	Nasilenie światłowstrętu w skali ocen 0-5 (gdzie 0 to brak światłowstrętu, a 5 – ekstremalny światłowstręt), oceniane po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Ostrość wzroku [logMAR]	Ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniane po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Wrażliwość na kontrast	Wrażliwość oka na kontrast widzenia oceniana w zakresie oceny od -0,3 do +0,3 po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)
Cisnienie wewnątrzgałkowe [mmHg]	Cisnienie wewnątrzgałkowe [mmHg] (<i>intraocular pressure</i> , IOP) oceniane po 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 oraz 60 miesiącach terapii	Średnia (SD)

Badanie dla interwencji alternatywnej: najlepsza terapia podtrzymująca BSC (ang. *best supportive care*) w populacji pacjentów z cystynozą, u których w rogówce oka odkładają się kryształki cystyny to badanie *Gahl 2000*.

Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Gahl 2000*) [6]

Badanie	<i>Gahl 2000</i>
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Nie dotyczy
Ocena w skali NICE	6/8
Liczba ośrodków	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych (NIH, <i>National Institutes of Health</i>)

Metodyka	Typ badania	Badanie obserwacyjne retrospektywne, bez grupy kontrolnej (podtyp IVC)
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Ilość kryształów cystyny w obrębie rogówki oka oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej u pacjentów z poszczególnych kategorii wiekowych (parametr CCCS – stworzony przez autorów badania na potrzeby analizy wyników zdrowotnych u pacjentów z depozytami kryształów cystyny w rogówce).	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)	
Analiza ITT	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)	
Utrata pacjentów z badania	Nie dotyczy (badanie retrospektywne)	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	Gahl 2000	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną i nie-nefropatyczną ocenianą na podstawie poziomu cystyny w leukocytach (powyżej 3 nmoI hemicystyny/mg białka dla cystynozy nefropatycznej oraz powyżej 1 nmoI hemicystyny/mg białka dla cystynozy ocznej); w analizie naturalnego przebiegu choroby uwzględniono jedynie pacjentów z <u>cystynozą nefropatyczną</u>. Pacjenci dla których dostępne były fotografie rogówki oka wykonane w lampie szczelinowej. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		
Liczebność, n	Część przekrojowa (ang. <i>cross-sectional analysis</i>): N=170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną (brani pod uwagę w ramach analizy naturalnego przebiegu choroby).	
	Część longitudinalna (ang. <i>longitudinal analysis</i>): N=9 reprezentatywnych pacjentów (sposród włączonych 170), dla których prowadzono analizę w czasie ponad rocznego okresu obserwacji (nie przyjmowali leczenia)	
Mężczyźni/kobiety, n	93/84	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		
Sposób podawania leku	Nie dotyczy (naturalny przebieg choroby)*	
Okres leczenia		

Okres obserwacji	<p>Część longitudinalna (ang. <i>longitudinal analysis</i>): ponad roczny okres obserwacji pacjentów którzy nie stosowali kropli z cysteaminą (średnia±SE: 46±12 miesięcy, zakres od 12 do 113 miesięcy).</p> <p>Część przekrojowa (ang. <i>cross-sectional analysis</i>): zdjęcie rogówki oka wykonywane w jednym punkcie czasowym dla każdego z pacjentów (przed rozpoczęciem terapii kroplami z cysteiną) – zdjęcia gromadzone na przestrzeni lat 1976-2000</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ilość kryształów cystyny w rogówce oka [CCCS]	Ilość kryształów cystyny w obrębie rogówki oka oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej u pacjentów z poszczególnych kategorii wiekowych [wynik to średnia wartość CCCS wg skali Gahl'a - możliwe wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna ilość kryształów) z odstępami 0,25]	Mediana (minimum-maksimum)

* w ramach części longitudinalnej (ang. *longitudinal analysis*) przeprowadzono również analizę skuteczności kropli z cysteaminą 0,55% w grupie reprezentatywnych 10 pacjentów w wieku od 1 do 32 lat, ponieważ jednak krople te miały odmienny skład od analizowanej interwencji, wyniki tej części analizy nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie HTA

9.2. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

Tabela 16. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
clinicaltrials.gov				
NCT00001736	Interwencyjne, fazy I (brak szczegółowych informacji)	Zakończone (brak wyników)	Cysteamina (brak danych na temat stężenia i formulacji)	Publikacje umieszczone w opisie badania dotyczyły objawów nerkowych
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001736?term=cysteamine&rank=16				
NCT00001213	Interwencyjne, otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy II	Zakończone (wyniki opublikowane)	Cysteamina (brak danych na temat stężenia i formulacji)	Publikacje nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001213?term=cysteamine&rank=12				
NCT00010426	RCT, otwarte	Zakończone (brak wyników)	Dwie formułacje chlorowodoru cysteaminowego 0,55%	Formułacje odmienne od formułacji analizowanej w niniejszym raporcie
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00010426?term=cysteamine&rank=23				
NCT02766855	Prospektywne, otwarte, bez grupy kontrolnej	Zakończone (brak wyników)	Cysteamina 0,55% w postaci kropli	Formułacje odmienne od formułacji analizowanej w niniejszym raporcie
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766855?term=cysteamine&rank=10				

clinicaltrialsregister.eu

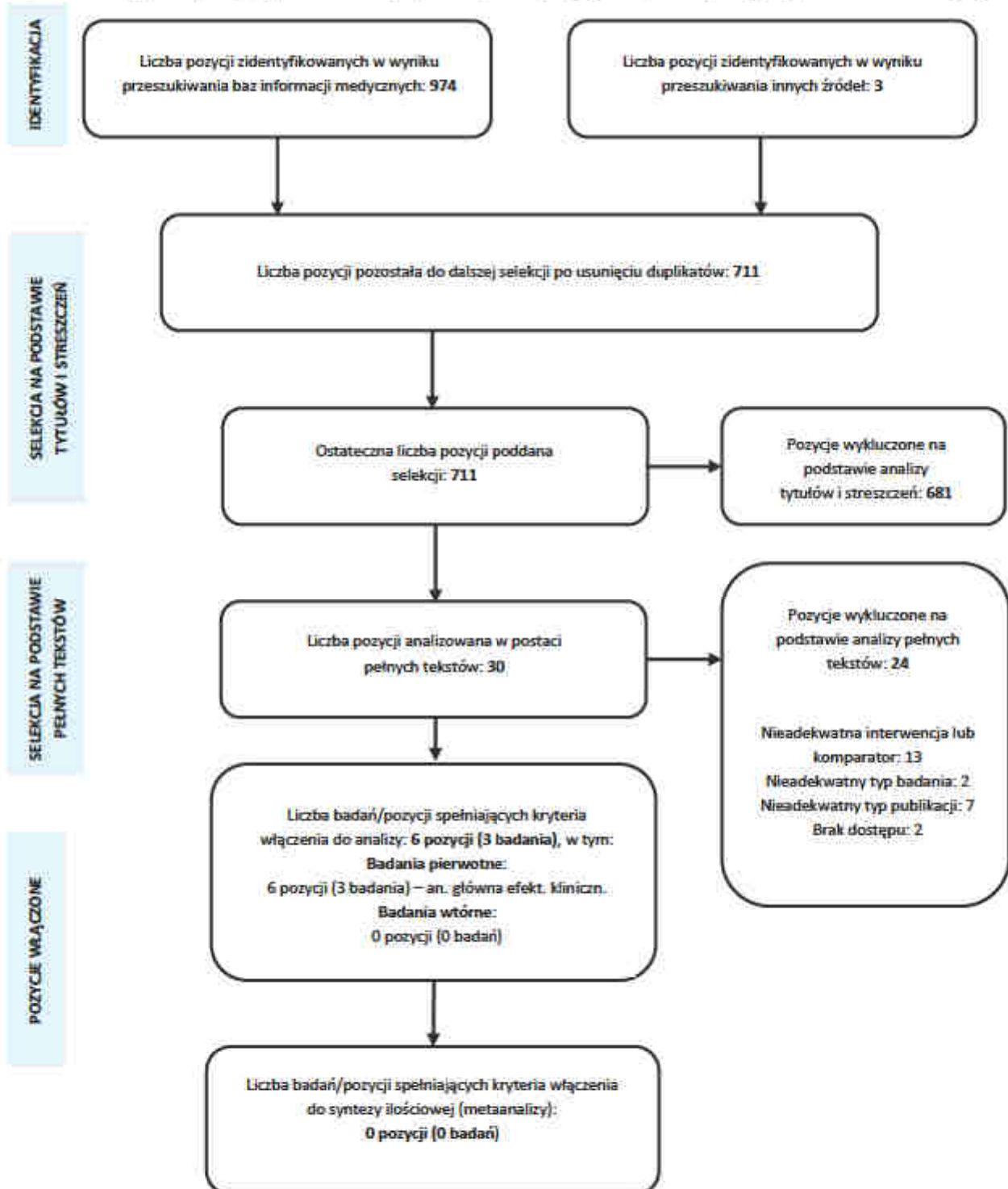
Odnaleziono 10 rekordów: 2 badania nie dotyczyły cystynozy, 5 dotyczyło doustnej formy cysteaminowej stosowanej u pacjentów z cystynozą nerkową; pozostałe 3 rekordy dotyczyły lepkiej formułacji chlorowodoru cysteaminowego 0,55% podawanej w postaci kropli do oczu u pacjentów z kryształkami cystyny odkładającymi się w rogówce.

Dwa spośród tych badań dotyczyły produktu leczniczego Cystadrops®, zostały włączone i opisane w ramach niniejszego raportu: badanie CHOC (w ramach efektywności klinicznej, rozdział 3) oraz badanie OCT-1 (opublikowane, opisane w ramach efektywności klinicznej, rozdział 3). Dla trzeciego z badań nie określono dokładnej nazwy i składu analizowanej formułacji, również wyniki tego badania nie są dostępne.

Data wyszukiwania: 30.01.2018r.

9.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12]



9.4. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy – ocena badań RCT w skali Cochrane

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Liang 2017 [1] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

9.5. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy - ocena badań jednoramiennych w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej - jednoramiennych (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (29).

Tabela 19. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 20. Ocena badania OCT-1 (Lobbe 2014) w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik	8/8

Tabela 21. Ocena badania Gahl 2000 w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik	6/8

9.1. Formularze ekstrakcji danych

9.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Cochrane Collaboration:..... Podtyp AOTMIT:.....	
Populacja	Interwencja
	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

9.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

9.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n	%	N	n	%	

9.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystodrops® stosowanego w leczeniu ropówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziejącą postacią cystynozji nefropatycznej

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/C/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/C/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/C/IQR) [jednostka: ...]	Istotność: statystyczna różnica zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							

10. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy głównej

1. Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2275-2283.
2. Labbé A, Baudouin C, Deschenes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, Niaudet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(3): 314 – 320

5. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report – Cystadrops. Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000; 13 October 2016.
6. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: Natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 2000; 71(1-2): 100 - 120.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

Nie odnaleziono

Publikacje uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

7. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cystadrops® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę)

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
13. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013–20.
17. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cystadrops® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
19. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
20. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
21. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
22. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
23. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)

25. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration, August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
26. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004; 23: 1351–1375.
27. Newcombe R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
28. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
29. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003.

Publikacje wykluczone z analizy

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

31. Bradbury JA, Danjoux JP, Volier J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye.* 1991; 5: (Pt 6):755–60.
32. Dureau P, Broyer M, Dufier JL. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: A long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003; 40(3): 142 – 146.
33. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Molecular genetics and metabolism.* 1998; 64: 237 – 242.
34. MacDonald IM, Noel LP, Mintsoulis G, Clarke WN. The effect of topical cysteamine drops on reducing crystal formation within the cornea of patients affected by nephropathic cystinosis. *Journal of Paediatric Ophthalmology and Strabismus.* 1990; 27: 272 – 274.
35. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, Thoene J, Monte M, Schneider JA, Granet DB, Kaiser-Kupfer MI. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *The British journal of ophthalmology.* 2003; 87: 28 – 31.
36. Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20(3): 436 – 442.
37. da Silva, Zurbrugg RP, Lavanchy P, Blumberg A, Suter H, Wyss SR, Luthy CM, Oetliker OH. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med.* 1985; 313(23): 1460 – 1463.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej

38. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987; 316: 775 – 779.
39. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Archives of ophthalmology.* 1990; 108: 689 – 693.
40. Blanksma LJ, Jänsonius NM, Reitsma-Bierens WCC. Cysteamine eyedrops in three patients with nephropathic cystinosis. *Doc Ophthalmol.* 1996; 92(1): 51 – 53.
41. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Gahl W, Kaiser-Kupfer MI. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis *Cornea.* 2002; 21(2): 173 – 176.
42. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Nephropathic Cystinosis. Posterior Segment Manifestations and Effects of Cysteamine Therapy. *Ophthalmology.* 2006; 113(6): 1002 – 1009.
43. Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, et al. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *British Journal of Ophthalmology,* 2017;0:1-4.

Brak dostępu do publikacji

44. Broyer M, Tete MJ. Delayed complications of cystinosis. A review of 33 patients older than 18 years. *Ann Pediatr.* 1995; 42(10): 635 – 641.
45. Dufier JL, Dhermy P, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M. Ocular changes in long-term evolution of infantile cystinosis. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1987; 8(2): 131 – 137.

Typ badania

46. Jones NP, Postlethwaite RJ, Noble JL. Clearance of corneal crystals in nephropathic cystinosis by topical cysteamine 0.5%. *Br J Ophthalmol.* 1991; 75(5): 311 – 312.
47. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104(5): 706 – 711.

Typ publikacji (list do redakcji, abstrakt konferencyjny)

48. Iwata F, Wozencraft LA, Caruso RC, Li A, Gahl WA, McCain LM, Kaiser KM, I. Nephropathic cystinosis: natural history of ocular findings and results of clinical trial of cysteamine eye drop intervention IOVS. 1995; 36.
49. Labbe A, Baudouin C, Lyang H, Le Mouhaer J, Plisson C. Cysteamine hydrochloride for nephropathic cystinosis: Open-label phase III study. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(9): 1670.
50. Labbe A, Charbit M, Deschenes G, Guest G, Loirat C, Baudouin C, Niaudet P. Long-term results DFA phase II clinical study of cystadrops. (cysteamine eye drops). *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: S87.
51. Vara J, Espino-Hernandez M, Marquez C, Barcelo A, Tejada M. Treatment cystine crystals deposits in cystinotic children with cysteamine hydrochloride eye drops gel formulation. Ocular findings seen by OCT and slit-lamp examination. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(10): 1805.
52. Cantani A, Giardini O, Cantani AC Nephropathic cystinosis: Ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95(5): 713 – 714.
53. Norris J, Pilling R, Matthews B, Simmons I. Non-contact anterior segment OCT for corneal crystals in cystinosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009; 46(2): 128.
54. Raub W. Cysteamine effective against corneal complications of cystinosis. *J Am Med Assoc.* 1990; 264(13): 1650.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu	18
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie CHOC [1,3]	30
Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie OCT-1 [2,3]	33
Tabela 4. Profil bezpieczeństwa dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie CHOC [1,4]	42
Tabela 5. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie OCT-1 [2,4]	47
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18]	54
Tabela 7. Liczebność poszczególnych grup wiekowych pacjentów z populacji francuskiej włączonych do programu NPU [8]	57
Tabela 8. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® w populacji pacjentów objętych programem NPU [8]	57
Tabela 9. Dodatkowe badania uwzględnione przez Europejską Agencję Leków w ramach raportu EPAR dla produktu leczniczego Cystadrops® - skrócona wersja wyników z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa cysteaminy (na podstawie publicznej wersji raportu EPAR [5])	70
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	73
Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	73
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	74
Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych dla badania o akronimie CHOC [1]	76
Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych dla badania o akronimie OCT-1 [2]	79
Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Gahl 2000) [6]	82
Tabela 16. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	85
Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]	87
Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Liang 2017 [1] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]	87
Tabela 19. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	88
Tabela 20. Ocena badania OCT-1 (Labbe 2014) w skali NICE	89
Tabela 21. Ocena badania Gahl 2000 w skali NICE	89

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wielkość parametru CCCS (ang. <i>Corneal Cystine Crystal Score</i>) w zależności od wieku dla wszystkich pacjentów włączonych do części przekrojowej badania <i>Gahl 2000</i> (N=170) [6].....	40
Wykres 2. Wielkość parametru CCCS (ang. <i>Corneal Cystine Crystal Score</i>) w zależności od wieku dla pacjentów włączonych do części longitudinalnej badania <i>Gahl 2000</i> (N=9) [6].....	40
Wykres 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12].....	86