

INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza efektywności  
klinicznej dla produktu  
leczniczego Cystagon<sup>®</sup>  
w leczeniu potwierdzonej  
cystynozy nefropatycznej  
u pacjentów z postacią  
wczesnodziecięcą

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Dane dotyczące opracowania analizy .....	5
Indeks skrótów.....	7
Streszczenie .....	10
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>14</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej .....	14
1.2. Pytanie kliniczne .....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	16
1.4. Metody identyfikacji badań .....	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	19
1.6. Ocena jakości danych.....	20
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	20
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	20
1.7. Analiza ilościowa .....	21
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	21
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u chorych z postacią wczesnodziecięcą (przed i po przeszczepie nerki).....</b>	<b>23</b>
3.1. Randomizowane badanie kliniczne.....	23
3.1.1. Charakterystyka badania Clark 1992 .....	23
3.2. Nierandomizowane badania kliniczne .....	24
3.2.1. Badanie Gahl 1987.....	24
3.2.1.1. Charakterystyka populacji .....	25
3.2.1.2. Charakterystyka interwencji .....	26
3.2.1.3. Efektywność kliniczna .....	26
3.2.2. Badanie Markello 1993 .....	27
3.2.2.1. Charakterystyka populacji .....	28
3.2.2.2. Charakterystyka interwencji .....	29
3.2.2.3. Efektywność kliniczna .....	29
3.2.3. Badanie Theodoropoulos 1993 .....	30
3.2.3.1. Charakterystyka populacji .....	31
3.2.3.2. Charakterystyka interwencji .....	36
3.2.3.3. Efektywność kliniczna .....	36
3.2.4.1. Charakterystyka populacji .....	39
3.2.4.2. Charakterystyka interwencji .....	40
3.2.4.3. Efektywność kliniczna .....	41
3.2.5. Badanie van't Hoff 1995 .....	41
3.2.5.1. Charakterystyka populacji .....	42
3.2.5.2. Charakterystyka interwencji .....	43
3.2.5.3. Efektywność kliniczna .....	44
3.2.6. Charakterystyka badania Gahl 2007 .....	45
3.2.6.1. Charakterystyka populacji .....	45

3.2.6.2.	Charakterystyka interwencji .....	47
3.2.6.3.	Efektywność kliniczna .....	48
3.2.7.	Charakterystyka badania <i>Vaisbich 2010</i> .....	48
3.2.7.1.	Charakterystyka populacji .....	49
3.2.7.2.	Charakterystyka interwencji .....	50
3.2.7.3.	Efektywność kliniczna .....	50
3.2.8.	Charakterystyka badania <i>Greco 2010</i> .....	51
3.2.8.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	51
3.2.8.2.	Charakterystyka interwencji .....	52
3.2.8.3.	Efektywność kliniczna .....	53
3.2.9.	Charakterystyka badania <i>Brodin-Sartorius 2011</i> .....	54
3.2.9.1.	Charakterystyka populacji .....	55
3.2.9.2.	Charakterystyka interwencji .....	56
3.2.9.3.	Efektywność kliniczna .....	57
3.3.	Opis przypadków ( <i>case reports</i> ) .....	58
3.3.1.	<i>Proesmans 1987</i> [1] .....	58
3.3.2.	<i>Reznik 1991</i> [2] .....	60
3.3.3.	<i>Kleta 2004</i> [3] .....	61
3.3.4.	<i>DaSilva 1985</i> [4] .....	63
3.3.5.	<i>Midley 2011</i> [5] .....	64
<b>4.</b>	<b>Poszerzona ocena bezpieczeństwa</b> .....	<b>66</b>
4.1.	Cel .....	66
4.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy .....	66
4.3.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych .....	67
4.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL .....	70
4.5.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z WHO UMC .....	70
4.6.	Ocena bezpieczeństwa cysteaminy ( <i>Besouw 2011</i> ) [11] .....	72
4.7.	Rejestr działań niepożądanych PSUR ( <i>Periodic Safety Update Report</i> ) .....	73
<b>5.</b>	<b>Podsumowanie</b> .....	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>90</b>
6.1.	Ograniczenia wyników .....	90
<b>7.</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>92</b>
7.1.	Wyszukiwanie .....	92
7.2.	Wybór komparatora .....	92
7.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	93
7.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	93
7.5.	Dyskusja z innymi przeglądami .....	94
7.6.	Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej .....	94
7.6.1.	<i>Tsilou 2006</i> [1] .....	94
7.6.2.	<i>Sonies 2005</i> [5] .....	95
7.6.3.	<i>Ueda 2006</i> [6] .....	97
7.6.4.	<i>Dohil 2010 (a)</i> [7] .....	98
7.6.4.1.	Charakterystyka populacji .....	99
7.6.4.2.	Charakterystyka interwencji .....	100
7.6.4.3.	Efektywność kliniczna .....	100
7.6.5.	<i>Dohil 2010 (b)</i> [8] .....	101
7.6.5.1.	Charakterystyka populacji/interwencji .....	102

7.6.5.2.	Efektywność kliniczna .....	102
7.6.6.	Langman 2012 [9].....	104
7.6.6.1.	Charakterystyka populacji/interwencji .....	105
7.6.6.2.	Efektywność kliniczna .....	105
7.6.7.	Langman 2014 [10].....	105
7.6.7.1.	Charakterystyka populacji/interwencji .....	106
7.6.7.2.	Efektywność kliniczna .....	106
7.6.8.	Levtchenko 2006 [11].....	107
7.6.8.1.	Charakterystyka populacji .....	108
7.6.8.2.	Charakterystyka interwencji .....	108
7.6.8.3.	Efektywność kliniczna .....	108
<b>8.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>111</b>
8.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych do 1.03.2010 r. ....	111
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>132</b>
9.1.	Metodyka .....	132
9.2.	Przeglądy systematyczne .....	132
9.3.	Analiza główna .....	133
9.4.	Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	134
9.5.	Publikacje oraz dokumenty wykorzystane w dyskusji .....	134
9.6.	Badania wyłączone z analizy głównej .....	135
<b>10.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>138</b>
<b>11.</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>141</b>

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<i>Recordati Polska sp. z o.o.</i>	
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana Sp. z o.o.</b>	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	Kwiecień 2019	

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2010 ROKU

<b>Monika Borowiack</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metodyka</li> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Opis badań</li> <li>▪ Streszczenie i wnioski</li> <li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
<b>Anna Szczerbińska</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Opis badań</li> <li>▪ Streszczenie i wnioski</li> <li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
<b>Magdalena Chmiel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza surogatów</li> </ul>
<b>Jacek Walczak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2012 ROKU

<b>Ilona Czarny-Ozga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Metodyka</li> <li>▪ Analiza statystyczna</li> <li>▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>▪ Podsumowanie</li> <li>▪ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>▪ Wnioski i streszczenie</li> <li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
<b>Monika Borowiack</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> </ul>
<b>Jacek Walczak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

#### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2019 ROKU

<b>Magdalena Kaczanowska</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Metodyka</li><li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li><li>▪ Selekcja badań do analizy</li><li>▪ Ekstrakcja danych</li><li>▪ Streszczenie i wnioski</li><li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li></ul>
<b>Julianna Połdiak</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li><li>▪ Selekcja badań do analizy</li><li>▪ Ekstrakcja danych</li><li>▪ Analiza wyników</li></ul>
<b>Izabela Pieniążek</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li></ul>
<b>Jacek Walczak</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

#### EKSPERCI KLINICZNI

#### Miejsce pracy/stanowisko

Dr hab. n. med. Przemysław Sikora	Kierownik Kliniki Nefrologii Dziecięcej II Katedry Kliniki Pediatrii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie
-----------------------------------	---

#### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Recordati Polska sp. z o.o.*  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>cm</b>	centymetr
<b>CKD</b>	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CYS</b>	cysteamina
<b>d</b>	doza
<b>dl</b>	decylitr
<b>EBM</b>	medycyna oparta na faktach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )
<b>EC</b>	lek uwalniany w jelicie (ang. <i>Enteric-Coated</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ERG</b>	elektroretinogram
<b>ESRD</b>	Schyłkowa niewydolność nerek
<b>g</b>	gram
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GFR</b>	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>HCP</b>	specjaliści służby zdrowia (ang. <i>Healthcare Professional</i> )
<b>HSS</b>	parametr oceniający wzrost (ang. <i>Height Standardization Score</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>HtSDS</b>	odchylenie standardowe wzrostu (ang. <i>Height Standard Deviation Score</i> )
<b>ICSR</b>	indywidualny raport na temat bezpieczeństwa (ang. <i>Individual Case Safety Report</i> )

<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ILC</b>	stężenie cystyny w leukocytach
<b>k</b>	płeć żeńska/kobieta
<b>kg</b>	kilogram
<b>L</b>	litr
<b>LSD</b>	lizosomalne choroby spichrzeniowe (ang. <i>Lizosomal Storage Disease</i> )
<b>m</b>	płeć męska/mężczyzna
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>mg</b>	miligram
<b>µg</b>	mikrogram
<b>min</b>	minuta
<b>ml</b>	mililitr
<b>msc</b>	miesiąc
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCHTA</b>	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NICHHD</b>	<i>National Institute of Child Health and Human Development's</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>nmol</b>	nanomol
<b>nr</b>	numer
<b>OL</b>	oko lewe
<b>OP</b>	oko prawe
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej



<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
<b>PL</b>	placebo
<b>p.o.</b>	doustnie (łac. per os)
<b>PSUR</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTND</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
<b>RTG</b>	badanie rentgenowskie
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SBU</b>	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SEM</b>	standardowy błąd pomiaru (ang. <i>standard error of measurement</i> )
<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>w/w</b>	wyżej wymienione

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy**

Celem raportu jest systematyczny przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej cysteaminy (Cystagon®) stosowanej w leczeniu cystynozy nefropatycznej, u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby (przed i po przeszczepie nerki). Ze względu na fakt, iż cysteamina występuje w różnych postaciach chemicznych (dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy), celem opracowania jest dodatkowo wykazanie porównywalnej efektywności klinicznej tych postaci w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną przy założeniu, iż oceniane postaci chemiczne leku są biorównoważne.

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o projekt programu lekowego *Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)* populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Recordati Polska sp. z o.o.*

### **Metodyka**

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Cystagon®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania cysteaminy w innych krajach europejskich. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Biorąc pod uwagę specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego, wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz wyniki analizy systematycznego wyszukiwania publikacji należy wnioskować, iż terapia cysteaminą jest jedyną aktywną formą leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

W związku z powyższym autorzy przeglądu nie przeprowadzili systematycznego wyszukiwania publikacji dla technologii opcjonalnej dla cysteaminy.

Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### **Analiza efektywności klinicznej**

Przedmiotem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej w trzech postaciach chemicznych: dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy, u pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

Należy podkreślić, że wykazano biorównoważność w/w trzech substancji chemicznych.

Badania włączone do niniejszego przeglądu zostały wyselekcjonowane w drodze systematycznego wyszukiwania. Poniżej badania wymieniano w kolejności uzależnionej od poziomu ich wiarygodności (RCT, non-RCT, case studies).

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (*Clark 1992*), w którym analizowano wpływ dwóch dawek (1,30 g/m<sup>2</sup>/dobę i 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę) chlorowodorku cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną. Publikacja dostępna jest wyłącznie w postaci abstraktu. Z uwagi na fakt, że było to jedyne badanie randomizowane oceniające skuteczność preparatów cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej zdecydowano się uwzględnić je w analizie głównej niniejszego raportu, pomimo iż, ze względu na dostępność publikacji wyłącznie w formie abstraktu, ocena wiarygodności niniejszej próby klinicznej nie była możliwa do przeprowadzenia.

Otrzymane wyniki nie wykazały znaczących różnic pomiędzy dwoma zastosowanymi postaciami leku i dwoma różnymi ich dawkami. Ponadto, średni klirens kreatyniny utrzymywał się na podobnym poziomie podczas 24 msc. leczenia.

Ze względu na fakt, iż cystynoza nefropatyczna jest rzadką chorobą, pozostałe odnalezione doniesienia oceniające efektywność kliniczną cysteaminy były opisami serii lub pojedynczych przypadków.

W oparciu o odnalezione źródła, przeprowadzono jakościowy przegląd publikacji. W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano również 9 nierandomizowanych badań klinicznych: *Gahl 1987*, *Markello 1993*, *Theodoropoulos 1993*, *Kimonis 1995*, *van't Hoff 1995*, *Gahl 2007*, *Vaisbich 2010*, *Greco 2010*, *Brodin-Sartorius 2011* oraz 5 opisów przypadków: *Proesmans 1987* (3 pacjentów), *Reznik 1991* (3 pacjentów), *Kleta 2004* (2 pacjentów) oraz *DaSilva 1985* (2 pacjentów), *Midgley 2011* (jeden pacjent).

Wyniki badań wskazują, że leczenie CYS znacząco wpływa na zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach oraz utrzymuje prawidłowy jej poziom przez cały okres terapii zarówno u chorych przed przeszczepem nerki, jak i u osób po przeszczepie.

W badaniu *Gahl 1987* wzięło udział 93 dzieci z cystynozą nefropatyczną. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów z cystynozą leczonych w latach 1976 -1978 przez ponad 28 miesięcy kwasem askorbinowym lub placebo. Na zakończenie eksperymentu klirens kreatyniny był wyższy w grupie interwencyjnej, gdzie wyniósł 38,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> niż w grupie kontrolnej, gdzie równy był 29,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pomimo, że grupa leczona cysteaminą była 1,4 roku starsza niż kontrola. Z danych przedstawionych w badaniu, możemy wnioskować, że zastosowanie cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się również do przyrostu wzrostu.

Wyniki badania *Markello 1993*, którym objęto 76 dzieci z cystynozą nefropatyczną wskazały, że wczesne rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia niewydolności nerek. Pacjenci przyjmujący cysteaminę przed 2 r.ż. i zachowujący wysoki *compliance* osiągnęli prawidłowy wzrost w pierwszych 12 latach życia. Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (CYS stosowana u pacjentów przed 2 r.ż vs brak leczenia) autorzy badania *Markello 1993* odnotowali istotne statystycznie różnice w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia (p=0,001).

W eksperymencie *Theodoropoulos 1993*, w którym udział wzięło 36 pacjentów, terapia chlorowodorkiem cysteaminy lub fosfocysteaminą spowodowała odpowiednie obniżenie poziomu cystyny w leukocytach u 11 przyjmujących ją osób. Należy podkreślić, iż u wszystkich pacjentów leczonych CYS nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach.

W badaniu *Kimonis 1995* obserwacją objęto 101 pacjentów. W próbie klinicznej analizowano wpływ terapii preparatami cysteaminy na wzrost chorych. Wykazano, że wraz z późniejszym wiekiem rozpoczęcia leczenia i niewystarczającym stopniem dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) pacjenci osiągnęli niższy wzrost.

Skuteczność leczenia cysteaminą 59 pacjentów z cystynozą nefropatyczną opisaną w publikacji autorstwa *van't Hoff 1995* badano na podstawie zmian poziomu cystyny w leukocytach, stężenia kreatyniny w osoczu oraz przyrostu wzrostu.

W analizowanej grupie pacjentów leczenie cysteaminą spowodowało zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 i 8 latach terapii i utrzymanie prawidłowego tempa wzrostu. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy średnim poziomem cystyny w leukocytach przed i po terapii.

W badaniu *Gahl 2007* wykazano, iż pacjenci leczeni długotrwale CYS (powyżej 8 lat) osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała oraz rzadziej występowały u nich powikłania w porównaniu do pacjentów leczonych krócej (<8 lat). Ponadto, wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami byli leczeni cysteaminą powyżej 8 lat. Częstość występowania cukrzycy, miopatii, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała znacząco w okresie nie otrzymywania leczenia cysteaminą.

Do wielośrodkowego badania *Vaisbich 2010* włączono 102 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, którzy otrzymywali CYS w dawce 60-90 mg/kg/dobę. Zaobserwowano zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach po 3 miesiącach leczenia oraz przyrost masy ciała. Nie wykazano znaczącego przyrostu wzrostu.

Do badania *Greco 2010* zakwalifikowano 23 pacjentów, których wiek w momencie diagnozy wynosił 21 miesięcy. Mediana okresu obserwacji w niniejszej próbie klinicznej wyniosła 17,6 roku. Autorzy badania *Greco 2010* wykazali, iż zastosowanie cysteaminy w średniej dawce 1,35 g/m<sup>2</sup> znacząco poprawia funkcję nerek (p=0,001).

Poprawa funkcji nerek jest istotnie statystycznie związana z wczesnym wiekiem rozpoczęcia leczenia cysteaminą (p=0,006).

Z drugiej strony zastosowanie wyższych dawek cysteaminy, jak również stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny znacząco zapobiega szybkiemu pogarszaniu się czynności nerek.

Należy podkreślić, iż wśród starszych pacjentów, u których terapię cysteaminą rozpoczęto w późniejszym wieku ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek jest wyższe. U wszystkich pacjentów poniżej 2,5 lat media na stężenia cystyny w leukocytach wynosi < 1,5 nmol połowicznej cystyny/mg białka. U co najmniej 75% pacjentów stężenie ILC znajduje się poniżej wartości progowej. Autorzy badania *Greco 2010* zaobserwowali, iż dzieci, u których leczenie cysteaminą rozpoczęto w wieku < 2,5 lat rosły lepiej w porównaniu z grupą kontrolną (dzieci > 2,5 roku życia).

Częstość występowania powikłań w postaci cukrzycy oraz niedoczynności tarczycy wzrastała wraz z wiekiem pacjentów. W związku z powyższym istotne jest, aby terapię cysteaminą u pacjentów z rozpoznaniem cystynozy nefropatycznej wdrożyć możliwie jak najwcześniej.

Autorzy badania *Brodin-Sartorius 2011* odnotowali, iż zastosowanie terapii cysteaminą wśród pacjentów poniżej 5 roku życia znacząco zmniejsza częstość wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, niedoczynność tarczycy, cukrzycy oraz chorób nerwowo-mięśniowych. Wśród pacjentów powyżej 5 roku życia leczonych cysteaminą częstość występowania cukrzycy oraz chorób nerwowo-mięśniowych jest istotnie niższa w porównaniu z pacjentami nieleczonymi, wynosi odpowiednio: 64,7% vs 89,7% oraz 53,6% vs 61,1%. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) zdefiniowano jako bardzo dobry u 31 pacjentów (41,3%) oraz jako dobry u 26 pacjentów (34,6%).

Do niniejszego raportu włączono 5 opisów przypadków: *Proesmans 1987*, *Reznik 1991*, *Kleta 2004* i *DaSilva 1985* oraz *Midgley 2011*. Łącznie przeanalizowano 11 pacjentów z cystynozą nefropatyczną. U *Proesmans 1987* zaobserwowano zmniejszenie nadwrażliwości na światło już po 1 miesiącu leczenia CYS, a po 3-4 latach utrzymanie stężenia kreatyniny w osoczu krwi na stałym poziomie. Podczas 6 lat terapii parametry wzrostu nie uległy poprawie. W badaniu autorstwa *Reznik 1991* zaobserwowano natomiast przyrost wzrostu pacjentów związany najprawdopodobniej z wczesnym wdrożeniem leczenia. Obserwacje prowadzone przez *Kleta 2004* wykazały, że wczesne rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki *compliance* mogą przyczynić się do zatrzymania rozwoju zaburzeń nerek i utrzymania prawidłowego tempa wzrostu. W badaniu *DaSilva 1985* odnotowano natomiast, że cysteamina obniża stężenie cystyny w leukocytach oraz utrzymuje prawidłowy klirens kreatyniny oraz masę ciała.

Ponadto, na podstawie opisu przypadku *Midgley 2001* należy wnioskować, iż zastosowanie leczenia cysteaminą u pacjenta z rozpoznaniem młodzieńczej postaci cystynozy nefropatycznej, po przeszczepie nerek przynosi istotne korzyści kliniczne, jak również pozwala na zawodową realizację pacjenta.

Na podstawie przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych w 2019 r. zidentyfikowano 4 dodatkowe prace stanowiące opisy poszczególnych przypadków lub serii przypadków: *Sadek 2013*, *Sfaihi 2013*, *Klusmann 2013* oraz *Eroglu 2015*, które potwierdzają skuteczność stosowania cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Wnioski ze zidentyfikowanych badań są zbieżne z wnioskami płynącymi z analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej w 2010 roku (z późniejszą aktualizacją w 2012 roku).

Biorąc pod uwagę fakt, iż skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej została potwierdzona w rekomendacji Prezesa AOTMiT z 2018 r. oraz biorąc pod uwagę, iż zidentyfikowane prace nie odnoszą się do skuteczności praktycznej stosowania cysteaminy, wyniki z prac: *Sadek 2013*, *Sfaihi 2013*, *Klusmann 2013* oraz *Eroglu 2015* nie zostaną uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Badania te stanowią wyłącznie opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków i nie wpłyną na zmianę wnioskowania z dotychczas zidentyfikowanych dowodów naukowych.

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność praktyczną cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą.

### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że cysteamina podawana doustnie w postaci dwuwodnianu merkaptaminy, chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość oraz nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych można uznać za dopuszczalne.

W populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w trakcie terapii ocenianą interwencją należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe tj. wymioty, nudności, biegunka. U pacjentów

często odnotowywano również nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, anoreksję, gorączkę i letarg, a także bóle głowy i brzucha, niestrawność, nieprzyjemny zapach oddechu i skóry czy osłabienie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku mówią o możliwości wystąpienia u pacjentów leczonych cysteaminą zespołu Ehlersa-Danlosa, który na przestrzeni 3 lat ujętych w raporcie PSUR odnotowano u 8 chorych. Najczęstszymi przyczynami rezygnacji pacjentów z udziału w prowadzonych badaniach były brak *compliance* oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Wśród często występujących działań niepożądanych chorzy wymieniali nieprzyjemny zapach z ust i skóry, który towarzyszył podczas terapii cysteaminą. W badaniach z długim horyzontem czasowym odnotowano kilkanaście przypadków śmiertelnych. W okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) za okres 26/10/2006 - 23/10/2009 opisano 2 przypadki zgonu. Oba uznano jednak za niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

### Wnioski

Przeprowadzona ocena efektywności klinicznej trzech postaci chemicznych cysteaminy (dwuwinian merkaptaminy, chlorowodork cysteaminy oraz fosfocysteamina) potwierdziła istnienie korzyści klinicznych związanych z zastosowaniem niniejszego preparatu w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Oceniana interwencja powoduje obniżenie poziomu cystyny w leukocytach oraz zwiększenie klirensu kreatyniny, co opóźnia wystąpienie niewydolność nerek i zapobiega dysfunkcji pozostałych organów. Pacjenci długotrwałe leczeni ( $\geq 8$  lat) preparatami cysteaminy osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała niż chorzy leczeni krócej. Ponadto, częstość występowania wśród chorych z cystynozą nefropatyczną cukrzycy, zaburzeń układu oddechowego i zgonów rosta w okresie nieotrzymywania przez nich analizowanego leku. Terapia preparatami może zmniejszyć ryzyko rozwoju powikłań pozanerkowych, zaburzeń połykania i późnych komplikacji związanych z nieodpowiednio leczoną cystynozą tj. zwężenia naczyń krwionośnych.

Wcześnie rozpoczęte leczenie cysteaminą i wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) mogą opóźnić wystąpienie niewydolności nerek u pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

Częstość zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii cysteaminą była niska. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności, biegunka, anoreksja, nieprzyjemny oddech), ogólnoustrojowe (gorączka, letarg) i ze strony układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia). Odnotowano również przypadki wystąpienia schorzenia podobnego do zespołu Ehlersa-Danlosa. Najczęstszymi przyczynami rezygnacji pacjentów z badania był brak *compliance* oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

W raporcie PSUR za okres od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku opisano 2 przypadki zgonów, które zostały uznane za niezwiązane z leczeniem dwuwinianem cysteaminy (merkaptaminy). Nie odnotowano żadnych nowych trendów ani czynników ryzyka, które zmieniłyby ogólny profil korzyści/ryzyka płynący z przyjmowania dwuwinianu cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.

Podsumowując, terapia cysteaminą jest wysoce skuteczną oraz bezpieczną, jedyną aktywną formą przyczynowego leczenia pacjentów z rozpoznaniem wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej. Zastosowanie cysteaminy znacząco poprawia funkcję nerek oraz zapobiega, jak również opóźnia występowanie powikłań związanych z chorobą.

Poprawa funkcji nerek jest istotnie związana z wczesnym wiekiem rozpoczęcia leczenia. Dlatego bardzo istotne jest możliwie jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia Cystagonem®.

## 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) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. 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 [4];
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. „aktualnej 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 umożliwi 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 [5].

- 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 [13]. Należy podkreślić, iż w przypadku wyszukiwania przeprowadzonego w 2010, a następnie w 2012 prezentacja wyników analiz została przedstawiona zgodnie z wytycznymi QUOROM [6];
  - Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
  - Wnioski końcowe.

W przypadku badań zidentyfikowanych w ramach raportu HTA przygotowanego w 2010 r., a następnie zaktualizowanego w 2012 r. wnioski końcowe zostały opracowane z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

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 przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie cysteaminy (Cystagon®) jest skuteczne oraz bezpieczne w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej?

Dodatkowo, celem opracowania jest wykazanie porównywalnej efektywności klinicznej dwuwinienu merkaptaminy z chlorowodorkiem cysteaminy oraz fosfocysteaminą w leczeniu cystynozy nefropatycznej przy założeniu, że oceniane postaci leku są biorównoważne.

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o projekt programu lekowego *Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)* [11] populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL.

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Recordati Polska sp. z o.o.*

### 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 systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Pacjenci z postacią wczesnodziecięcą cystynozy nefropatycznej	Populacja niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego np. pacjenci z cystynozą późną (pozanerkową)
<b>Interwencja</b>	Cysteamina (postaci chemiczne: dwuwinian merkaptaminy, chlorowoderek cysteaminy, fosfocysteamina) podawana doustnie w czterech dobowych dawkach	Dawka lub sposób podawania leku (cysteamina) niezgodna ze wskazaniem, cysteamina podawana w postaci czystej
<b>Komparatory</b>	Brak ograniczeń	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
<b>Wyniki</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie cystyny w leukocytach,</li> <li>• klirens kreatyniny,</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>• wzrost,</li> <li>• profil bezpieczeństwa:</li> </ul>	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (nieadekwatny sposób przedstawienia danych lub nieadekwatne punkty końcowe: farmakodynamiczne, farmakokinetyczne, wyniki testów genetycznych, parametry biochemiczne)
<b>Typ badań</b>	<p>Badania <i>head-to-head</i> z grupami równoległymi. W przypadku braku badań typu <i>head-to-head</i> włączeniu do przeglądu podlegają badania bez grupy kontrolnej, opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków, w których zastosowano ocenianą interwencję (cysteamina).*</p> <p>Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim</p>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

\*Warunkiem włączenia badań o niższym poziomie wiarygodności jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej, dopuszczono możliwość uwzględnienia abstraktów w przypadku badań randomizowanych

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

Mając na uwadze wytyczne AOTMiT do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono badania oceniające bezpieczeństwo cysteaminy.

W 2018 r. na zlecenie Ministra Zdrowia zostało przygotowane opracowanie AOTMiT w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cystagon® (merkaptamina, cysteamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych [8]. Analitycy raportu AOTMiT w procesie przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowali żadnych nowych badań oceniających skuteczność leczniczą cysteaminy. W opracowaniu AOTMiT bazowano w związku z tym na badaniach ujętych w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji z dnia 14.02.2014 r., które były tożsame z badaniami



odnalezionymi w ramach analizy Instytutu Arcana dla produktu leczniczego Cystagon® z 2012 r. W opracowanym raporcie AOTMiT z 2018 potwierdzono skuteczność stosowania cystemeiny w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Na podstawie przygotowanego raportu AOTMiT została wydana pozytywna opinia Rady Przejrzystości [9] oraz pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT [10] w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystagon® we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje potwierdzające skuteczność stosowania cystemeiny na podstawie badań zidentyfikowanych w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w 2010 roku (z późniejszą aktualizacją w 2012 roku), celem niniejszej analizy dla produktu leczniczego Cystagon® będzie identyfikacja przede wszystkim badań odnoszących się do stosowania cystemeiny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne).

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano Cystagon®.

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*);
- NICE (*ang. National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziałach 8.1, 8.2 oraz 8.3. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 19.03.2019.

Należy podkreślić, iż w przeprowadzonej strategii wyszukiwania zastosowano ograniczenie dotyczące daty publikacji artykułów w poszczególnych bazach, tzn. podczas aktualizacji wyszukiwania analizowano publikacje dostępne w bazach od roku 2012 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 poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

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

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### **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 Clinical Excellence);*
  - *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);*
  - *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
  - *CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);*
  - *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*
- rejestry badań klinicznych:
  - *www.clinicaltrials.gov.*
  - *www.clinicaltrialsregister.eu.*

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

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

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 23. 02. 2010 a 01. 03. 2010r. Następnie aktualizację wyszukiwana opracowań pierwotnych przeprowadzono 04. 07. 2012 r. Ostatnią aktualizację opracowań pierwotnych przeprowadzono 19.03.2019 r.

Należy podkreślić, iż w przeprowadzonej strategii wyszukiwania zastosowano ograniczenie dotyczące daty publikacji artykułów w poszczególnych bazach, tzn. podczas aktualizacji wyszukiwania analizowano publikacje dostępne w bazach od roku 2012 do dnia wyszukiwania („present”).

Aktualną strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku w Rozdziale 8.3

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 osoby (M.K., J.P.), które w przypadku wystąpienia niezgodności wyników selekcji ustalały wspólne stanowisko (w przypadku braku porozumienia korzystano z pomocy osoby trzeciej (W.M.).

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [13]. Proces selekcji publikacji do 2012 przedstawiony został zgodnie z zaleceniami QUOROM [6].

### **1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych**

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) wpisano słowa kluczowe: cysteamine OR Cystagon.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 28 badań klinicznych, natomiast na stronie [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) zidentyfikowano 11 badań. Należy podkreślić, iż żadna z odnalezionych prób klinicznych nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

### **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 (dawkowanie, 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 [4]. 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. Metodologię badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wiarygodność badań eksperymentalnych należy ocenić za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją [4], badania bez randomizacji lub badania retrospektywne należy ocenić za pomocą kwestionariusza NOS [12], natomiast badania jednoramienne w skali NICE [14].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji w przypadku analizy dla produktu leczniczego Cystagon® z 2010 r., a następnie jej aktualizacji w 2012 r. przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

### 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 AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

W przypadku braku możliwości obliczenia parametrów dla zmiennych dychotomicznych dane zostaną przedstawione w postaci odsetka i/lub liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla których średnia końcowa lub średnia zmiana względem wartości wyjściowej nie jest możliwa do obliczenia przedstawiono w postaci średniej zmiany lub średniej końcowej.

## 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 zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [15]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 19.03.2019 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny: *Medic 2017* [1], którego celem była identyfikacja dostępnych dowodów naukowych dla cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W odnalezionym przeglądzie systematycznym nie przedstawiono jednakże wyników z zakresu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przegląd systematyczny *Medic 2017* nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

### 3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO CYSTAGON® W LECZENIU POTWIERDZONEJ CYSTYNOZY NEFROPATYCZNEJ U CHORYCH Z POSTACIĄ WCZESNODZIECIĘCĄ (PRZED I PO PRZESZCZEPIE NERKI)

#### 3.1. Randomizowane badanie kliniczne

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne – *Clark 1992* [1]. Publikacja występuje jedynie w postaci abstraktu, który został udostępniony przez firmę *Recordati Polska sp. z o.o.*

Z uwagi na fakt, że było to jedyne badanie randomizowane oceniające skuteczność preparatów cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej zdecydowano się uwzględnić je w analizie głównej niniejszego raportu, pomimo braku możliwości oceny wiarygodności niniejszej próby klinicznej.

##### 3.1.1. Charakterystyka badania *Clark 1992*

Tabela 2. Charakterystyka badania *Clark 1992*

Charakterystyka badania		<i>Clark 1992 (IIA)</i>
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne
	Randomizacja	Brak opisu randomizacji w dostępnym abstrakcie
	Zaślepienie	Brak danych w dostępnym abstrakcie
	Hipoteza badawcze	Wykazanie biorównoważności dwóch dawek
Cel/Interwencje		Ocena wpływu dwóch dawek (1,30 g/m <sup>2</sup> /dobę i 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną.
Charakterystyka populacji		Dzieci z cystynozą nefropatyczną. Średni wiek pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii wynosił 28,1 miesiący (SD = 2,1)
Rodzaje oraz sposób ocenianych punktów końcowych		Ocenianymi punktami końcowymi były klirens kreatyniny (wyrażony jako: wzrost [cm] x 0,55 / stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]) oraz parametr wzrostu HSS ( <i>ang. Height Standardization Score</i> ). Wizyty kontrolne odbywały się co 4 miesiące, a po 24 miesiącach przeanalizowano dane zgromadzone dla 95 pacjentów.

Charakterystyka badania	Clark 1999 (IIA)
<b>Wyniki</b>	W oparciu o uzyskane wyniki nie wykazano znaczących różnic pomiędzy dwoma zastosowanymi lekami i dwoma różnymi ich dawkami. Średni klirens kreatyniny w chwili rozpoczęcia przez pacjentów terapii wynosił 63,3 (SEM = 2,3), a po 24 miesiącach 67,7 (SEM = 2,8). Wyjściowa wartość parametru wzrostu HSS była równa -2,87 ( $\pm 0,13$ ) odchylenia standardowego od średniej, a na zakończenie eksperymentu wynosiła -2,9 (SEM = 0,14). Wynik ten wskazuje na normalne tempo wzrostu, ale równocześnie na brak nadrobienia zaległości w rozwoju podczas 24 – miesięcznej terapii.

Podsumowując, zastosowanie cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną przyczynia się do podtrzymania tempa wzrostu oraz utrzymania średniego klirensu kreatyniny na dotychczasowym poziomie. Dodatkowo, nie wykazano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi dawkami leku.

### 3.2. Nierandomizowane badania kliniczne

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 9 nierandomizowanych badań: *Gahl 1987* [1], *Markello 1993* [2], *Theodoropoulos 1993* [3], *Kimonis 1995* [4], *van't Hoff 1995* [5], *Gahl 2007* [6], *Vaisbich 2010* [7], *Greco 2010* [8], *Brodin-Sartorius 2011* [9].

Przedmiotem analizy w w/w próbach klinicznych była ocena efektywności klinicznej stosowania cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.

#### 3.2.1. Badanie *Gahl 1987*

Charakterystykę badania klinicznego *Gahl 1987* z uwzględnieniem opisu populacji, interwencji oraz ocenianych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka badania *Gahl 1987*

Charakterystyka badania	<i>Gahl 1987</i>
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie z historyczną grupą kontrolną
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
<b>Hipoteza badawcze</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klirens kreatyniny</li> <li>• Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>• Parametr wzrostu</li> <li>• Zgony</li> <li>• Wycofanie z leczenia</li> </ul>



Charakterystyka badania	Gahl 1987
Sponsorzy badania	W oparciu o następujące granty: <i>March of Dimens-Birth Defects Foundation, National Institute for Orphan Drugs, General Clinical Research Centre Grants</i>

### 3.2.1.1. Charakterystyka populacji

W badaniu *Gahl 1987* wzięło udział 93 dzieci z cystynozą nefropatyczną. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów z cystynozą leczonych w latach 1976 -1978 przez ponad 28 miesięcy kwasem askorbinowym lub placebo.

Charakterystyki osób włączonych do analizowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (*Gahl 1987*)

Badanie	Parametr	CYS	Grupa kontrolna	
			PL	Kwas askorbinowy
<i>Gahl 1987 (IV C)</i>	Liczba pacjentów, N	93	28	27
	Średni wiek w chwili rozpoczęcia badania, w latach (SD)	3,89 (0,25)	4,05 (0,26)*	
	Średni wiek w chwili zakończenia badania, w latach (SD)	6,79 (0,27)	5,40 (0,28)*	
	Czas trwania badania, w latach (SD)	2,84 (0,17)	1,34 (0,08)*	
	Wzrost w chwili rozpoczęcia badania, w cm (SD)	83,3 (1,2)	84,8 (1,8)	84,3 (1,5)
	Waga w chwili rozpoczęcia badania, w kg (SD)	11,2 (0,3)	11,0 (0,6)	11,2 (0,5)
	Poziom kreatyniny w surowicy krwi, w mg/dl (SD)	1,3 (0,1)	1,5 (0,4)	1,2 (0,1)

\* Dane podane dla całej grupy kontrolnej

Średni wiek pacjentów przyjmujących cysteaminę w momencie rozpoczęcia badania wyniósł 3,89 lat (SD = 0,25), a dzieci z grupy kontrolnej 4,05 lat (SD = 0,26). Średni czas trwania badania wynosił odpowiednio 2,84 (SD = 0,17) i 1,34 (SD = 0,08) lat. Autorzy eksperymentu przedstawili również informację, że średni poziom cystyny w leukocytach oznaczony u wszystkich pacjentów wyniósł 9,3 nmol połowicznej cystyny /mg białka (norma < 0,2).

Z badania wykluczono pacjentów, u których poziom kreatyniny w surowicy w chwili kwalifikacji do eksperymentu był wyższy niż 4 mg/dl oraz tych, którzy podczas trwania eksperymentu zostali poddani tylko jednemu badaniu kontrolnemu. Pacjentów, którzy wymagali hemodializy lub transplantacji, nie tolerowali cysteaminy albo naruszali protokół wycofano badania.

### 3.2.1.2. Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące dawkowania cysteaminy w badaniu *Gahl 1987* zestawiono poniżej.

**Tabela 5. Charakterystyka interwencji (*Gahl 1987*)**

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	Pacjenci otrzymywali lek w postaci chlorowodoru cysteaminy podawany co 6 godzin w początkowej dawce dobowej równej 10 mg/kg masy ciała. Średnia dawka wynosiła 51,3 (SD = 7,2) mg/kg/dzień (zakres: 33,5 – 66,4). Jeden chory otrzymywał 85,5 mg/kg chlorowodoru cysteaminy na dobę, co stanowiło najwyższą dawkę leku stosowaną w opisywanym eksperymencie. Pacjent poddawany był tej terapii przez ponad 10 miesięcy, podczas których nie wystąpiły u niego działania niepożądane.

### 3.2.1.3. Efektywność kliniczna

Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Gahl 1987* zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Efektywność kliniczna cysteaminy (*Gahl 1987*)**

Punkt końcowy	Wyniki
Zgony	Podczas trwania eksperymentu nie odnotowano żadnego zgonu u pacjentów leczonych cysteaminą. Jeden chory z tej grupy zmarł z powodu niewydolności nerek już po wycofaniu się z badania. W grupie kontrolnej podczas prowadzenia eksperymentu zmarło 4 pacjentów.
Wycofanie z leczenia	Po średnio 19 miesiącach terapii z badania wycofało się 13 z 93 (14%) pacjentów leczonych cysteaminą. Głównym powodem rezygnacji był brak <i>compliance</i> spowodowany nietolerancją leku. Kolejnych 11 pacjentów (12%) z tej grupy zrezygnowało z udziału w badaniu po średnio 22 miesiącach z powodu uszkodzenia nerek. W grupie kontrolnej po średnio 18 miesiącach terapii z powodu braku <i>compliance</i> wycofało się 2 z 55 (4%) pacjentów, a kolejnych 9 (16%) utracono po upływie średnio 17 miesięcy z powodu ich śmierci lub zaistniałej konieczności hemodializowania. Analizę danych prowadzono dla wszystkich 148 pacjentów bez względu na ich ewentualne wykluczenie z badania.
Średni poziom cystyny w leukocytach	W grupie pacjentów leczonych chlorowodorkiem cysteaminy przez co najmniej jeden rok wyjściowy średni poziom cystyny w leukocytach wynosił 9,3 (SD = 1,0) nmol połowicznej cystyny/mg białka, a na skutek zastosowanej terapii zmienił się osiągając wartość równą 1,7 (SD = 0,2) nmol.
Poziom kreatyniny	Autorzy badania wykazali, iż w wieku 6 lat, u 2 z 17 pacjentów z grupy kontrolnej poziom kreatyniny w surowicy utrzymywał się na poziomie mniejszym niż 1,0 mg/dl w porównaniu z 17 z 27 dzieci leczonych cysteaminą przez co najmniej 1 rok ( <b>OR = 12,8; 95% CI: 2,1; 33,9</b> ).
Tempo wzrostu	Badanie wykazało, że leczenie chlorowodorkiem cysteaminy pozytywnie wpłynęło na przyrost wzrostu. W grupie CYS pacjenci między 2 a 3 rokiem życia osiągnęli 93% tempo normalnego wzrostu, podczas gdy dzieci w tym samym wieku, ale nieprzyjmujące ocenianej interwencji osiągnęły 54% tempo normalnego wzrostu. W grupie dzieci w wieku 3-8 lat stosujących analizowany lek szybkość wzrostu wahała się od 71% do 83%, a w grupie kontrolnej między 50% a 74%.

Punkt końcowy	Wyniki
<b>Działania niepożądane</b>	Większość pacjentów i ich rodzin uznała smak i zapach chlorowodoru cysteaminy za nieprzyjemny. Nudności i wymioty towarzyszące terapii przyczyniły się u 14% pacjentów do braku <i>compliance</i> . Dodatkowo, u jednego 9 letniego pacjenta, który przyjmował chlorowodorek cysteaminy przez 22 miesiące, zaobserwowano chorobę żylno-okluzyjną wątroby oraz zagrażające życiu krwawienie żyłaków układu pokarmowego. Zdaniem autorów badania, choroba wątroby spowodowana była cystynozą, a nie zastosowaną terapią.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany klirensu kreatyniny u pacjentów leczonych cysteaminą i grupy kontrolnej.

**Tabela 7. Klirens kreatyniny u pacjentów z grupy CYS i z grupy kontrolnej (Gahl 1987)**

Parametr		CYS	kontrola	95% CI
Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Wyjściowy	38,4 (2,0)	34,9 (1,8)	-2,5; 9,5
	Końcowy	Nieskorygowany	29,7 (2,0)	1,8; 15,8
		Skorygowany*	37,6 (1,6)	28,1 (2,3)

\*Skorygowany o wiek w chwili włączenia do badania, wiek w chwili zakończenia badania i wyjściowy klirens kreatyniny

Jak wynika z danych zamieszczonych powyżej, na zakończenie eksperymentu klirens kreatyniny był wyższy w grupie interwencyjnej, gdzie wyniósł 38,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> niż w grupie kontrolnej, gdzie równy był 29,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pomimo, że grupa leczona cysteaminą była o 1,4 roku starsza niż kontrola.

Z danych przedstawionych powyżej, możemy wnioskować, że zastosowanie cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu oraz utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny. Ponadto, powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach z 9,3 do 1,7 nmol połowicznej cystyny mg/ białka u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok.

### 3.2.2. Badanie Markello 1993

Charakterystykę badania Markello 1993 przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Charakterystyka badania Markello 1993**

Charakterystyka badania		Markello 1993
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie prospektywne, w którym uczestniczyli pacjenci <i>National Institutes of Health</i> w latach 1960-1992.
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	ipoteza badawcze	Nie zdefiniowano

Charakterystyka badania	Markello 1993
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klirens kreatyniny</li> <li>• Średnie stężenie cystyny w leukocytach</li> <li>• Średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny</li> <li>• Przewidywany wiek pacjentów, w którym dojdzie do niewydolności nerek</li> </ul>
Sponsorzy badania	Brak informacji

### 3.2.2.1. Charakterystyka populacji

W analizowanej publikacji *Markello 1993* udział wzięło 76 dzieci z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą, u których oceniono klirens kreatyniny w latach od 1960 do 1992. Dzieci, u których pomiaru stężenia kreatyniny nie wykonano przynajmniej dwa razy, wykluczono z badania. Pacjentów zdiagnozowano na podstawie poziomu cystyny w komórkach pobranych metodą biopsji tkanek, występowania kryształków cystyny w rogówce oka (przy użyciu lampy szczelinowej) lub poziomu cystyny w leukocytach. W przypadku, gdy pacjent był nieletni członkowie rodziny wyrażali pisemną zgodę na ich udział w badaniu. Wizyty w ośrodku, w którym dzieci były leczone, odbywały się co 4-6 miesięcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów leczonych cysteaminą w NIH (*National Institutes of Health*) od 1960 do 1992 roku.

Tabela 9. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (*Markello 1993*)

Badanie	Parametr	Grupa			
		A N=27	B N=32	C N=17	p†
<i>Markello 1993 (IVC)</i>	Średni wiek diagnozy, w latach (SD)	2,2 (2,1)	2,4 (1,5)	1,0 (0,5)	0,01
	Średni wiek rozpoczęcia leczenia cysteaminą, w latach (SD)	bd	4,3 (2,2)	1,2 (0,5)	bd
	Średnie stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka) (SD)*	8,8 (5,5)	1,7 (2,1)	1,1 (0,7)	0,001
	Liczba pacjentów, którzy opuścili NIH z niewydolnością nerek	16	21	0	-
	Średni wiek w dniu opuszczenia NIH, w latach (SD)	8,3 (1,9)	10,5 (2,7)	8,3 (3,8)^	>0,05

Badanie	Parametr	Grupa			p†
		A N=27	B N=32	C N=17	
	Średnie stężenie kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (mg/dl), (SD)**	7,8 (3,4)	4,5 (1,9)	0,95 (0,35 <sup>^</sup> )	0,001
	Średni klirens kreatyniny w dniu opuszczenia NIH (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), (SD)	8,0 (4,8)	12,4 (7,7)	57 (20) <sup>^</sup>	0,001

\*Wartość prawidłowa: stężenie cystyny  $\leq 0,2$  nmol połowicznej cystyny mg/białka; wartość stężenia cystyny w leukocytach dla pacjentów z grupy A przedstawiona jako średnia wartość dla 5 dzieci, która nie różniła się od średniej wartości z okresu sprzed leczenia. Zakres stężenia cystyny w leukocytach u pacjentów nieleczonych wynosił 3 do 23 nmol połowicznej cystyny/mg białka. Średnia wartość stężenia cystyny w leukocytach dla 20 pacjentów z grupy B wynosiła  $9,3 \pm 6,0$  nmol połowicznej cystyny /mg białka lub dla 11 pacjentów z grupy C równa była:  $6,5 \pm 3,4$   $9,3 \pm 6,0$  nmol połowicznej cystyny /mg białka;<sup>^</sup>Wynik przedstawiony jako średnia;\*\*Wartość stężenia kreatyniny (mmol/l) pomnożona przez 88,7;bd - brak danych;† Wartość p przy porównaniu pomiędzy grupą A i C.

### 3.2.2.2.Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące dawkowania cysteaminy w badaniu *Markello 1993* zestawiono poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka interwencji (*Markello 1993*)

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	Włączonych do badania pacjentów przydzielono do trzech grup: grupy A - pacjenci nie leczeni CYS (N=27), grupa B - pacjenci rozpoczynający leczenie CYS po 2 r. ż. lub przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i> ); mediana stężenia cystyny w leukocytach w tej grupie była równa $>2$ nmol połowicznej cystyny /mg białka przy średnim czasie trwania terapii cysteaminą równym 4,5 lat (N=32) i grupa C - pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2 r.ż. lub z wysokim <i>compliance</i> ; mediana stężenia cystyny w leukocytach w tej grupie wynosiła $\leq 2$ nmol połowicznej cystyny /mg białka przy średnim czasie trwania leczenia = 7,1 lat. W 1978 roku cysteaminę podawano w postaci chlorowodorku cysteaminy w dawce 50 mg czystej cysteaminy/ml, a następnie do 1987 roku dawka wynosiła od 50 do 60 mg czystej postaci cysteaminy/kg/dobę. Po 1987 roku pacjentom zaczęto podawać lek w dwóch postaciach chemicznych do wyboru (chlorowodorku cysteaminy lub fosfocysteaminy) w dawce 1,3 lub 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę.

### 3.2.2.3.Efektywność kliniczna

Dane zestawiono w tabeli.

Tabela 11. Efektywność kliniczna cysteaminy (*Markello 1993*)

Punkt końcowy	Wyniki
Klirens kreatyniny	Wśród pacjentów z grupy A średnie stężenie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia w NIH było prawie 8-krotnie wyższe niż w grupie C. Ponadto, zaobserwowano, iż pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie później (grupa B) mieli wyższy klirens kreatyniny niż pacjenci zaczynający terapię cysteaminą przed 2 r.ż. (grupa C) po zakończeniu leczenia.

<b>Średnie stężenie cystyny w leukocytach/średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny.</b>	Dodatkowo, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą A i C w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia. Oszacowana przez autorów badania wartość p była równa 0,001.
---	--

Poniżej w tabeli zaprezentowano przewidywany wiek pacjentów z cystynozą, w którym dojdzie do niewydolności nerek.

**Tabela 12. Średni wiek pacjenta, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość 0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Markello 1993)**

Badanie	Grupa	N	Średni wiek pacjenta, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość 0 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (w latach)	
				95% CI
<i>Markello1993 (IVC)</i>	A	67*	10	8-12
	B	32	20	16-25
	C	17	74	41-243

\*27 pacjentów wcześniej nieleczonych cysteaminą (1960-1978) oraz 40 pacjentów przed rozpoczęciem terapii w momencie włączenia ich do jednej z 2 grup leczonych cysteaminą.

Przeprowadzona przez autorów publikacji *Markello 1993* analiza wykazała, że im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki *compliance*, tym w późniejszym wieku wystąpi niewydolność nerek. W grupie pacjentów nie leczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata). Średni klirens kreatyniny u pacjentów leczonych cysteaminą (grupa B i C) wzrastał do 5 roku życia, a następnie przez kolejne lata utrzymywał się na prawidłowym poziomie. Dodatkowo zaznaczono, iż dzieci otrzymujące kompletne leczenie (grupa C) osiągały prawidłowy wzrost podczas pierwszych 12 lat życia, natomiast u chorych nieleczonych cysteaminą zaobserwowano bardzo powolny przyrost wzrostu, który szacowany był poniżej 50 percentyla.

### 3.2.3. Badanie *Theodoropoulos 1993*

Charakterystykę badania *Theodoropoulos 1993* przedstawiono poniżej.

**Tabela 13. Charakterystyka badania *Theodoropoulos 1993***

Charakterystyka badania		<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>
<b>Metodyka</b>	<b>Rodzaj badania</b>	Seria przypadków ( <i>case series</i> )
	<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
	<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
	<b>Hipoteza badawcze</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>);</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Przeżycie przeszczepu po transplantacji;</li> </ul>

Charakterystyka badania	<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozanerkowe objawy kliniczne choroby (zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu mięśniowego i zaburzenia połykania);</li><li>• Ostrość wzroku;</li><li>• Status zawodowy/społeczny</li></ul>
Sponsorzy badania	Brak danych

### 3.2.3.1. Charakterystyka populacji

Do badania *Theodoropoulos 1993* zakwalifikowano dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną, po przeszczepie nerki. Pacjenci włączani do badania byli diagnozowani na podstawie poziomu cystyny w leukocytach, występowania kryształków cystyny w rogowce lub biopsji. Wszyscy chorzy zostali skierowani z Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*).

W analizowanym badaniu *Theodoropoulos 1993* autorzy zamieścili dane 36 pacjentów. Szczegółowe informacje zaprezentowano w tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Theodoropoulos 1993)

Pacjent# /płeć	Wiek pacjenta				Wzrost, w cm	Waga ciała w kg	Wiek kostny w latach^	Czas trwania leczenia CYS w latach^	Stężenie cystyny w leukocytach (w nmol połowicznej cystyny ^^)	
	W momencie ostatniego przyjęcia do szpitala (lata-msc. *)	W momencie diagnozy choroby (lata-msc. *)	W momencie pierwszej transplantacji, w latach	W momencie zgonu, w latach**					Przed leczeniem CYS‡	Po leczeniu CYS‡
1/m	17-8	0-8**	10	-	150	53	13	8,5	-	
2/k	17-10	1-0	8	18	136	47	14	7,1	-	
3/m	18-2	10-0	12	-	138	36	-	8,8	-	
4/k	18-11	1-4	15	-	144	55	16	12,4	-	
5/k	19-0	6-	9	-	138	47	-	6,8	-	
6/m	19-1	2-6	7	-	145	42	16	7,6	-	
7/k	19-1	5-	11	19	-	22	14	18,6	-	
8/m	19-3	4-	5	-	147	45	-	15,5	-	
9/k	19-5	2-	10	-	149	60	-	17,4	-	
10/k	19-7	1-1	19	-	146	36	17	7,3	-	



Pacjent# /płeć	Wiek pacjenta				Wzrost, w cm	Waga ciała w kg	Wiek kostny w latach <sup>^</sup>	Czas trwania leczenia CYS w latach <sup>^</sup>	Stężenie cystyny w leukocytach (w nmol połowicznej cystyny ^^)	
	W momencie ostatniego przyjęcia do szpitala (lata-msc. *)	W momencie diagnozy choroby (lata-msc. *)	W momencie pierwszej transplantacji, w latach	W momencie zgonu, w latach**					Przed leczeniem CYS‡	Po leczeniu CYS‡
11/m	20-8	2-	11	-	129	33	16	-	9,0	-
12/m	21-2	0-11	10	-	140	41	15	-	8,3	-
13/m	21-7	1-3	9	-	161	43	14	-	10,4	-
14/m	22-0	2-	10	22	142	30	-	-	13,8	-
15/m	23-5	2-	15	-	148	29	17	-	7,6	-
16/m	23-5	2-	15	-	146	31	16	-	6,5	-
17/m	23-9	0-6 <sup>&amp;</sup>	14	-	149	45	18	-	17,7	-
18/m	23-10	1-4	10	26	129	38	-	-	5,7	-
19/m	25-1	2-6	8	-	151	53	18	-	7,0	-
20/k	26-22	2-6	12	-	117	22	13	-	10,0	-
21/m	28-2	1-6	17	-	146	46	19	-	4,9	-

Pacjent# /płeć	Wiek pacjenta				Wzrost, w cm	Waga ciała w kg	Wiek kostny w latach <sup>^</sup>	Czas trwania leczenia CYS w latach <sup>^</sup>	Stężenie cystyny w leukocytach (w nmol połowicznej cystyny ^^)	
	W momencie ostatniego przyjęcia do szpitala (lata-msc. *)	W momencie diagnozy choroby (lata-msc. *)	W momencie pierwszej transplantacji, w latach	W momencie zgonu, w latach**					Przed leczeniem CYS‡	Po leczeniu CYS‡
22/k	29-1	2-	8	30	127	45	-	-	10,2	-
23/m	29-8	1-	10	34	149	49	18	-	13,3	-
24/k	30-7	0-4**	10	31	137	41	19	-	8,5	-
25/m	31-2	10-	12	-	151	53	19	-	17,0	-
26/m	18-7	1-3	12	-	170	57	16	11	4,1	0,7
27/m	20-8	7-	13	-	150	39	15	2	2,8	0,7
28/m	20-10	0-9	17	-	144	42	16	2	13,4	2,1
29/k	21-0	0-10	9	-	129	46	13	4	13,0	2,7
30/k	22-1	17	17	-	149	42	14	4	4,1	2,4
31/k	22-4	1-	16	-	138	49	17	6	9,4	3,3
32/m	22-11	2-	12	-	166	72	16	4	1,5	2,8

Pacjent‡/płeć	Wiek pacjenta				Wzrost, w cm	Waga ciała w kg	Wiek kostny w latach^	Czas trwania leczenia CYS w latach^	Stężenie cystyny w leukocytach (w nmol połowicznej cystyny ^^)	
	W momencie ostatniego przyjęcia do szpitala (lata-msc. *)	W momencie diagnozy choroby (lata-msc. *)	W momencie pierwszej transplantacji, w latach	W momencie zgonu, w latach**					Przed leczeniem CYS‡	Po leczeniu CYS‡
33/k	25-3	0-6&	8	-	132	57	19	6	8,7	1,8
34/k	25-9	1-1	13	-	33	34	17	5	7,6	1,3
35/m	27-5	0-3&	11	-	147	37	19	2	6,1	1,5
36/m	34-4	3-	10	-	163	70	19	5	8,5	0,9
<b>Mediana†</b>	22-0	2-0	11	26	146	43	16	4	8,5	1,8
<b>Średnia (SD)†</b>	23-1 (4-3)	3-2 (3-6)	12 (3)	26 (6)	144 (11)	44 (11)	16 (2)	5 (3)	9,7 (4,1)	1,8 (0,9)

\*Liczby, przy których nie podano miesięcy wskazują, iż liczba miesięcy nie była znana; \*\*znak „-” oznacza, że pacjent był żywy w trakcie trwania badania; ^ znak „-” oznacza, brak danych; ^^ prawidłowe zakresy wartości: poziom cystyny w leukocytach 0,2 nmol lub mniej z połowicznej cystyny mg/białka; & dane nie włączone do obliczonego parametru średniej i mediany; † dotyczy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu; ‡CYS - cysteamina podawana w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy; ‡ pacjenci od nr. 1-25 nieleczeni cysteaminą (niezastosowanie się do zaleceń terapii), pacjenci od nr 26 – 36 leczeni cysteaminą.

Eksperymentem objęto łącznie 36 pacjentów (23 mężczyzn oraz 13 kobiet) z cystynozą nefropatyczną po transplantacji nerki. Średni wiek diagnozy choroby wynosił 3 lata i 2 miesiące (zakres: 3-6 lat), przy czym pierwszy przeszczep nerki był wykonywany średnio w 12 roku życia. Dodatkowo, autorzy badania zaznaczyli, iż 17 pacjentów wymagało drugiej transplantacji nerki, a 3 z nich trzeciej. Pięciu chorych wymagało dializ po drugiej transplantacji nerki, a 3 po trzeciej.

Wskaźnik biochemiczny (stężenie cystyny w leukocytach) przed leczeniem CYS u wszystkich pacjentów był podwyższony. Średnie stężenie cystyny w krwinkach białych przed terapią cysteaminą wynosiło 9,7 nmol połowicznej cystyny /mg białka. Leczenie cysteaminą otrzymywało tylko 11 pacjentów. W przypadku pacjenta numer 26 terapia lekiem trwała 11 lat (między 5 a 12 r.ż. oraz między 15 a 18 r.ż). Pozostałych 10 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres od 2 do 6 lat.

### 3.2.3.2. Charakterystyka interwencji

Cysteamina była podawana w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy w dawce od 23 do 50 mg/kg w przeliczeniu na wolną zasadę, cztery razy na dobę (średnia dawka cysteaminy wynosiła 38 mg/kg/dobę). Średni czas trwania leczenia cysteaminą wynosił 5 lat.

### 3.2.3.3. Efektywność kliniczna

Dane zestawiono w tabeli.

Tabela 15. Efektywność kliniczna cysteaminy (*Theodoropoulos 1993*)

Punkt końcowy	Wyniki
Stężenie cystyny w leukocytach	U wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach. Największy spadek odnotowano u pacjenta nr 26 i 27, gdzie mediana redukcji poziomu cystyny w krwinkach białych wynosiła 6,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka.
Stopień terapeutycznej ( <i>compliance</i> ) dyscypliny	Dodatkowo, 18 pacjentów, nieuwzględnionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów (pacjenci z numerem od 1 do 25) podjęło terapię cysteaminą, lecz każdy z nich brał lek rzadziej niż cztery razy na dzień lub krócej niż 1 rok. Niestosowanie się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i> ) mogło być przyczyną działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia (senność, wymioty, nieprzyjemny zapach) lub rezygnacją z leczenia z innych powodów. Siedmiu pacjentów odmówiło leczenia cysteaminą.
Zgony	W trakcie badania odnotowano 7 zgonów. Średnia wieku, w którym dochodziło do zgonu pacjentów mieściła się w zakresie pomiędzy 18 a 34 r.ż. Niewyjaśniony nagły zgon związany z depresją wystąpił u 2 osób (pacjent nr 2 i 23), nagły zgon niezwiązany z depresją u jednej (pacjent nr 22), śmierć na skutek uremii u 2 (pacjent nr 7 i 24), śmiertelne zakrztuszenie w wyniku zaburzeń połykania u jednej (pacjent nr 14), a do zgonu w wyniku porażenia rzekomoopuszkowego doszło u jednego pacjenta (nr 18).

W trakcie badania oceniono dodatkowo pozanerkowe objawy kliniczne choroby, w tym zaburzenia endokrynologiczne (ocena stadium dojrzałości płciowej, występowanie cukrzycy insulinozależnej, zastosowanie substytucji hormonów tarczycy), zaburzenia układu nerwowego (atropia, zwapnienie mózgu), zaburzenia układu

mięśniowego (miopatia), ostrość wzroku oraz umiarkowane zaburzenia połykania. Badania związane z oceną funkcjonowania układu nerwowego były wykonywane za pomocą tomografii komputerowej.

Poniższa tabela przedstawia zaburzenia pozanerkowe zaobserwowane podczas badania u dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną będących po przeszczepie nerki (uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy stosowali się zaleceń leczenia cysteaminą).

Tabela 16. Pozanerkowe objawy kliniczne choroby występujące u pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia cysteaminą (*Theodoropoulos 1993*)

Badanie	Numer pacjenta	Wiek pacjenta w trakcie oceny (lata-msc.)	Ostrość wzroku		Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia układu mięśniowego	Umiarkowane zaburzenia połykania
			OP	OL	Skala Tannera	Substytucja tarczycy	Cukrzyca typu 1	Atropia	Zwapnienie	Miopatia	
<i>Theodoropoulos 1993 (IV A)</i>	26	18-7	20/16	20/20	4	-	-	-	-	-	-
	27	20-8	20/20	20/20	4	+	-	+	-	+	+
	28	20-10	20/20	20/20	5	-	-	+	-	-	+
	29	21-0	20/25	20/100	4	+	-	+	-	+	+
	30	22-1	20/20	20/20	4	+	-	-	-	+	+
	31	22-4	20/32	20/25	5	+	-	+	-	-	-
	32	22-11	20/32	20/25	4*	+	+	+	-	-	-
	33	25-3	20/16	20/16	5	+	+	+	+	-	+
	34	25-9	20/20	20/25	4*	+	-	+	+	+	+
	35	27-5	20/25	20/20	5*	+	-	+	-	+	+
	36	34-4	20/30	20/40	4	+	+	+	-	-	+

\* pacjenci otrzymywali testosteron podawany pozajelitowo, OP-oko prawe, OL – oko lewe

Najwięcej objawów pozanerkowych wystąpiło ze strony układu endokrynologicznego oraz nerwowego (miopatia). Prawidłową ostrość wzroku odnotowano u trzech chorych (pacjent nr 27, 28, 30). Ponadto, wśród 11 pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia cysteaminą umiarkowane zaburzenia połykania wystąpiły u 8 osób. Zaobserwowano również, iż tylko u pacjenta z numerem 26 nie wystąpiły żadne pozanerkowe objawy kliniczne choroby.

### 3.2.4. Badanie *Kimonis 1995*

Charakterystykę badania *Kimonis 1995* przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka badania *Kimonis 1995*

Charakterystyka badania		<i>Kimonis 1995 (IVC)</i>
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie retrospektywne
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcze	Nie zdefiniowano
Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrost pacjentów wyrażony za pomocą wskaźnika Z-score;</li> <li>Ocena czynności tarczycy [zastosowanie lewoskrętnej L-tyroksyny (LT4)];</li> <li>Ocena wieku kostnego.</li> </ul>
Sponsorzy badania		Brak danych

#### 3.2.4.1. Charakterystyka populacji

Obserwacją objęto 101 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 36 lat, których przydzielono do trzech grup: grupa A - pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed 2 r.ż. Z poziomem cystyny w leukocytach <2 nmol połowicznej cystyny/mg białka (N=28); grupa B - pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak *compliance*) z poziomem cysteaminy >2 nmol połowicznej cystyny /mg białka (N=26), grupa C - pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po 5 r.ż (N=47). Dane na temat pacjentów zostały zebrane z protokołów NICHHD (*National Institute of Child Health and Human Development's*), które obejmowały okres między 1978, a 1994 rokiem.

Poniższa tabela przedstawia charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (*Kimonis 1995*)

Badanie	Parametr	Grupa		
		A (N=28)	B (N=26)	C (N=47)
Płeć, n	Kobiety	14	11	22

Badanie	Parametr	Grupa			
		A (N=28)	B (N=26)	C (N=47)	
<i>Kimonis 1995 (IVC)</i>	Mężczyźni	14	15	25	
	Obecny	8,7 (0,6; 16,7)	11,9 (4,5; 19,0)	21,8 (9,0; 36,2)	
	W momencie diagnozy choroby	0,9	1,8	4,1	
	Średni wiek, w latach (zakres)	W momencie rozpoczęcia leczenia cysteaminą	1,2	3,0	16,0
	W momencie transplantacji nerki	10,9*	11,6*	12,6*	
	W momencie rozpoczęcia terapii tyroksyną (T4)	3,3**	8,9**	12,2**	
	Mediana stężenia cystyny w leukocytach, w nmol połowicznej cystyny/mg białka, (zakres)	1,0 (0,4; 3,0)	2,6 (0,3; 12,6)	2,4 (0,4; 13,7)	
	Średnie stężenie tyroksyny, w nmol/L (zakres)^	100 (51; 149)	106 (69; 165)	100 (30; 207)	
	Średnie stężenie wolnej tyroksyny, w pmol/L (zakres)^	18 (9; 23)	19 (10; 24)	21 (6; 46)	
	Średnie stężenie tyreotropiny, w mU/L (zakres)^	3,9 (0,9; 9,1)	4,3 (0,5; 17,0)	4,7† (0,1; 671)	

\*W grupie A u 1 pacjenta, w grupie B u 7 pacjentów oraz w grupie C u 43 pacjentów;\*\* W grupie A u 1 pacjenta, w grupie B u 7 pacjentów oraz w grupie C u 43 pacjentów,^Wartości prawidłowe: stężenie tyroksyny-normalny zakres (64-129 nmol/L), stężenie wolnej tyroksyny-normalny zakres (13-24 pmol/L), stężenie tyreotropiny-normalny zakres (0,4-4,4 mU/L); † Wynik przedstawiony jako mediana.

Średni obecny wiek pacjentów we wszystkich grupach mieścił się w zakresie od 8,7 do 21,8 lat, natomiast średnia wieku chorych w momencie transplantacji nerki była zbliżona we wszystkich analizowanych grupach i wynosiła od 10,9 do 12,6 lat. Zakres wieku dla grupy A wynosił 0,6 - 16,7 lat, dla grupy B 4,5 - 19,0 lat oraz dla grupy C 9,0 - 36,2 lata. Tylko u 1 pacjenta z grupy A dokonano transplantacji nerki, natomiast wśród osób z grupy B i C łącznie wykonano 50 przeszczepów nerki.

### 3.2.4.2. Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące dawkowania cysteaminy w badaniu *Kimonis 1995* zestawiono poniżej.



**Tabela 19. Charakterystyka interwencji (Kimonis 1995)**

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	W objętym analizą badaniu (Kimonis 1995) oceniono wpływ cysteaminy podawanej w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy na wzrost ciała u pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Wszyscy pacjenci otrzymywali chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteaminę w dawce 1,3 - 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę.

### 3.2.4.3. Efektywność kliniczna

W badaniu *Kimonis 1995* analizowano wzrost pacjentów w trakcie leczenia cysteaminą. Oceniany parametr został wyrażony za pomocą wskaźnika *z-score*. W tabeli poniżej zamieszczono dokładne informacje na ten temat.

**Tabela 20. Wskaźnik *z-score* dla wzrostu u pacjentów leczonych cysteaminą (Kimonis 1995)**

Badanie	Wskaźnik <i>z-score</i> dla wzrostu (SEM)*		
	Grupa A (N=28)	Grupa B (N=26)	Grupa C (N=47)
<i>Kimonis 1995 (IVC)</i>	-2,17 (0,39)	-3,04 (0,33)	-4,07 (0,39)

\*Średni wzrost wyrażony wskaźnikiem *z-score*

Autorzy badania wykazali, że wskaźnik *z-score* zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (powyżej 2 r.ż.) oraz przy niewystarczającym zastosowaniu się do zaleceń leczenia (brak *compliance*). Przedstawione wyniki wykazały znaczące różnice w średnim wzroście pomiędzy analizowanymi grupami. Wartość *p* średniej różnicy pomiędzy grupami wynosiła: między grupą A i B *p*=0,09, pomiędzy grupą A i C (*p*=0,001) oraz między grupą B i C (*p*=0,033).

### 3.2.5. Badanie *van't Hoff 1995*

Celem retrospektywnego badania *van't Hoff 1995* była ocena skuteczności cysteaminy podawanej w dwóch postaciach chemicznych: chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą.

Historyczną grupę kontrolną stanowili pacjenci z nieleczoną cystynozą opisaną u *Manz 1994* oraz *Gretz 1994*.

**Tabela 21. Charakterystyka badania *van't Hoff 1995***

Charakterystyka badania	<i>van't Hoff 1995 (IVC)</i>
<b>Metodyka</b>	
Rodzaj badania	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną
Randomizacja	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Hipoteza badawcze	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>• Stężenie kreatyniny;</li> <li>• Parametr wzrostu;</li> </ul>

Charakterystyka badania	van't Hoff 1995 (IVC)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Wycofanie z leczenia.</li> </ul>
Sponsorzy badania	Children Nationwide Medical Research whilst At Guy's Hospital and by Kidney Research Aid Fund at the Institute of Child Health.

### 3.2.5.1. Charakterystyka populacji

W eksperymencie wzięło udział 59 pacjentów, których zidentyfikowano na podstawie ankiet rozesyłanych do lekarzy pediatrów leczących dzieci z chorobami nerek w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii. Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup: pacjenci bez przeszczepu nerki (grupa A) oraz pacjenci po przeszczepie nerki (grupa B). Mediana wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii cysteaminą wyniosła 3,2 lata

Poniższa tabela przedstawia charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

**Tabela 22. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (van't Hoff 1995)**

Badanie	Parametr	N=59	
van't Hoff 1995 (IV C)	Kobiety, n (%)*	30 (51)	
	Mężczyźni, n (%)*	29 (49)	
	Pacjenci	Grupa A - bez przeszczepu nerki, n(%)	44 (75)
		Grupa B - po przeszczepie nerki, n (%)	15 (25)
	Rasa	Kaukaska, n (%)*	45 (76)
		Azjatycka, n (%)*	12 (20)
	Mediana wieku pacjenta w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby, w latach (zakres)^		0,9 (0,3; 14,7)
	Mediana wieku pacjenta w momencie diagnozy choroby, w latach (zakres)^		1,6 (0,4; 23)
	Mediana „opóźnienia” pomiędzy pojawieniem się początkowych objawów choroby a diagnozą choroby, w latach (zakres) ^		0,5 (0; 8,3)
	Mediana wieku pacjenta po w momencie „śmierci nerkowej”, w latach (zakres)**		8,6 (5,3; 21,4)

Badanie	Parametr	N=59
Diagnoza	Występowanie kryształków cystyny w rogówce oka, n (%)	38 (69)
	Występowanie cystyny w szpiku kostnym, n (%)	13 (24)
	Podwyższony poziom cystyny w leukocytach, n (%)	25 (45)
Podawana postać chemiczna cysteaminy	Chlorowodorek cysteaminy, n (%)*	29 (49)
	Fosfocysteamina, n (%)*	30 (51)
Mediana wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia, w latach (zakres)	Obie grupy †	3,2 (0,6; 24,8)
	Bez przeszczepu nerki	2,2 (0,6; 9)
Mediana czasu trwania leczenia (zakres)	Obie grupy †	3,0 (0,01; 11,2)
	Bez przeszczepu nerki	3,6 (0,01; 11,2)
Średnia dawka cysteaminy, w mg/kg/d‡	Chlorowodorek cysteaminy	33
	Fosfocysteamina	84

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;^Wyniki przedstawiono dla N=51;^^Wyniki przedstawiono dla N=58;\*\*Wyniki przedstawiono dla N=15 w grupie pacjentów po przeszczepie nerki;† Wyniki przedstawiono dla zarówno pacjentów po przeszczepie, jak i bez przeszczepu nerki;‡Uwzględniono pacjentów bez przeszczepu nerki, wyniki przedstawiono dla N=38, z czego 14 pacjentów stosowało chlorowodorek cysteaminy, a 24 fosfocysteaminę.

Do badania włączono 59 pacjentów z cystynozą, u których najczęściej diagnozowano: występowanie kryształków cystyny w rogówce oka (45%) oraz podwyższony poziom cystyny w leukocytach (69%). 44 chorych stanowiło grupę pacjentów leczonych cysteaminą bez przeszczepu nerki, natomiast 15 było po transplantacji i rozpoczynało leczenie cysteaminą. Mediana wieku pacjenta w momencie diagnozy choroby wynosiła 1,6 lata, przy czym mediana wieku rozpoczęcia leczenia cysteaminą była równa 3,2 lata. Spośród 51 pacjentów u 48 z nich objawy cystynozy rozwijały się przed 3 r.ż., natomiast u pozostałych trzech chorych w wieku 3,5, 12,5 oraz 14,7 lat. Odnotowano, że 29 pacjentów było leczonych chlorowodorkiem cysteaminy, a 30 fosfocysteaminą, przy czym 22 pacjentów rozpoczęło leczenie przez 2 r.ż.

### 3.2.5.2. Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące dawkowania cysteaminy w badaniu *van't Hoff 1995* zestawiono poniżej.

**Tabela 23. Charakterystyka interwencji (van't Hoff 1995)**

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu zastosowano chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteaminę. Średnia dawka cysteaminy wyniosła 33 mg/kg/dobę natomiast średnia dawka fosfocysteaminy wyniosła 84 mg/kg/dobę (dawka równoważna do 37 mg cysteaminy/kg/dobę).

### 3.2.5.3. Efektywność kliniczna

W analizie skuteczności uwzględniono wyłącznie podgrupę pacjentów bez przeszczepu nerki (N=44). Z analizy tej wykluczono 14 pacjentów (7 z powodu stosowania indometacyny, 6 z powodu braku danych oraz 1 pacjent z powodu stosowania u niego terapii hormonami wzrostu).

Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Efektywność kliniczna cysteaminy (van't Hoff 1995)**

Punkt końcowy	Wyniki
Stężenie cystyny w leukocytach	Stężenie cystyny w krwinkach białych oceniono u 34 pacjentów (w tym u 26 chorych bez przeszczepu nerki). Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny przed przyjmowaniem leku (6,98 nmol połowicznej cystyny /mg białka) a końcowym wynikiem po leczeniu (4,79 nmol połowicznej cystyny mg/białka), wartość p wynosiła $p>0,20$ . Nie wykazano również znaczącej różnicy w redukcji stężenia cystyny w leukocytach u podgrupach pacjentów u których analizowano funkcjonowanie nerek oraz wzrost ( $p>0,20$ w obydwu grupach).
Stężenie kreatyniny	Wykazano, iż stężenie kreatyniny w surowicy było znacząco niższe w grupie pacjentów leczonej cysteaminą po 6 oraz 8 latach w porównaniu do grupy nieleczonej, gdzie wartość p wynosiła odpowiednio $<0,0001$ oraz $<0,0003$ .
Parametr wzrostu	W przypadku parametru wzrostu nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy średnią zmianą odchylenia standardowego wzrostu HtSDS (ang. <i>High Standard Deviation Score</i> ) przed leczeniem (-3,26) oraz po leczeniu (-3,25) cysteaminą, gdzie wartość p wyniosła $>0,20$ . Ponadto u 20 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2 r.ż. także nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie parametru HtSDS przed (-2,59) oraz po (-2,84) zastosowaniu terapii cysteaminą ( $p>0,20$ ).
Zgony	Sześciu chorych (3 po przeszczepie nerki) zmarło podczas badania. Jeden pacjent zmarł w wieku 2 lat z powodu ostrej infekcji 15 miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania chlorowodoru cysteaminy w dawce 10 mg/kg/d. U jednej dziewczynki po 1 miesiącu terapii odnotowano rozwijające się atetonialne porażenie mózgowe. Po zaprzestaniu leczenia i wycofaniu z badania dziecko zmarło w wieku 5 lat. Atetonialne porażenie mózgowe było najprawdopodobniej związane z wydarzeniami z okresu prenatalnego. Inny pacjent bez przeszczepu nerki zmarł z powodu ostrej niewydolności nerek. Pacjent po 3 transplantacjach nerki zmarł w ciągu 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii z powodu rozsianej infekcji grzybiczej. Pozostałych 2 pacjentów zmarło w wyniku objawów mózgowych. Obaj otrzymywali fosfocysteaminę w ostatnim stadium choroby i ich leczenie nie miało znaczącego wpływu na wyniki.

Punkt końcowy	Wyniki
Wycofanie z leczenia	Pod koniec okresu badania 46 (78%) pacjentów kontynuowało leczenie cysteaminą.

Z danych przedstawionych powyżej możemy wnioskować, iż zastosowanie terapii cysteaminą przyczynia się do zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 oraz 8 latach. Ponadto, leczenie cysteaminą powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.

### 3.2.6. Charakterystyka badania *Gahl 2007*

Charakterystykę badania *Gahl 2007* przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 25. Charakterystyka badania *Gahl 2007*

Charakterystyka badania	<i>Gahl 2007 (IV A)</i>	
<b>Metodyka</b>	<b>Rodzaj badania</b>	Seria przypadków ( <i>case series</i> )
	<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
	<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
	<b>Hipoteza badawcze</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost;</li> <li>• Masa ciała;</li> <li>• Czas wykonania przeszczepu nerki;</li> <li>• Poziom cholesterolu;</li> <li>• Powikłania;</li> <li>• Zgony</li> </ul>	
<b>Sponsorzy badania</b>	By the Intramural Research Programs of the National Human Genome Research Institute and the National Institute of Child Health and Human Development.	

#### 3.2.6.1. Charakterystyka populacji

W objętym analizą badaniu *Gahl 2007* włączono 100 dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną w wieku od 18 do 45 r.ż., przy czym po przeszczepie nerki było 92 badanych pacjentów. Ze względu na czas trwania leczenia cysteaminą chorych przydzielono do dwóch grup: pacjenci leczeni  $\geq 8$  lat oraz pacjenci leczeni  $< 8$  lat. Choroba była diagnozowana na podstawie występowania kryształków cystyny w rogowce oraz stężenia cystyny w leukocytach większego niż 3 nmol połowicznej cystyny /mg białka. Zmniejszenie cystyny było wyrażone poziomem cystyny w leukocytach poniżej 2,5 nmol połowicznej cystyny /mg białka po 5 do 6 godzin po otrzymaniu doustnie cysteaminy.

Poniżej w tabeli zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania.

Tabela 26. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Gahl 2007)

Badanie	Charakterystyka	N	n (%)
Gahl 2007 (IVA)	Liczba pacjentów po przeszczepie nerki	100	92 (92)
	Niedoczynność tarczycy	100	75 (75)
	Hipogonadyzm	53	39 (74)
	Zaburzenia układu oddechowego*	77	53 (69)
	Zaburzenia połykania	97	58 (60)
	Miopatia	100	50 (50)
	Hypercholesterolemia <sup>^</sup>	94	31 (33)
	Retinopatia	100	32 (32)
	Zwapnienie naczyniowe	52	16 (31)
	Cukrzyca wymagająca insulinoterapii	100	24 (24)
	Zwapnienie mózgowie	95	21 (22)
	Zgony	100	33 (33)

\*Przy diagnozowaniu zaburzeń czynności płuc wzięto pod uwagę: średnie wartości dla FVC, FEV<sub>1</sub>, pojemność całkowitą płuc oraz pojemność rozproszoną płuc (zawartość tlenu węgla nie mniej niż 80% wartości przewidywanej);<sup>^</sup>Całkowite stężenie cholesterolu > 5,2 mmol/L (200 mg/dL)

Średnia wieku pacjentów włączonych do analizy wyniosła 26,2 lata (SD = 6,5). Stadium dojrzałości płciowej zostało oceniane przy użyciu skali Tannera u 44 chorych (1 pacjent osiągnął I stadium rozwoju, 2 - II stadium rozwoju, 6 - III stadium rozwoju, 21 - IV stadium rozwoju oraz 14 - V stadium rozwoju). Poziom cystyny w leukocytach został oceniony u 32 pacjentów, którzy nie stosowali leczenia cysteaminą. Średni poziom analizowanego parametru u tych chorych wynosił 8,3 nmol połowicznej cystyny mg/białka. 92 pacjentów było po przeszczepie nerki w tym u większości z nich wykonano więcej niż 1 transplantację nerki. Średnia wieku chorego, u którego wykonano pierwszy przeszczep nerki wynosiła 12,3 lat (SD = 4,2). Ponadto, u 44 chorych dokonano 2 transplantacji nerki. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 125 µmol/L (1,4 mg/dL). Najczęstszymi powikłaniami cystynozy zaobserwowanymi u pacjentów były niedoczynność tarczycy (75%), hipogonadyzm (74% u mężczyzn), zaburzenia układu oddechowego (69%) oraz zaburzenia połykania (60%).

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółową charakterystykę pacjentów, którzy stosowali terapię cysteaminą.

Tabela 27. Charakterystyka pacjentów leczonych długotrwale cysteaminą (*Gahl 2007*)

Badanie	Parametr	Czas trwania leczenia cysteaminą	
		< 8 lat N=61	≥ 8 lat N=39
<i>Gahl 2007 (IVA)</i>	Średni wiek, w latach (SD)	26,4 (6,0)	25,8 (7,3)
	Średni czas trwania leczenia cysteaminą, w latach (SD)	2,0 (2,4)	15,1 (5,4)
	Średni czas bez leczenia cysteaminą, w latach (SD)	24,3 (5,9)	10,7 (10,1)
	Średni wzrost, w cm (SD)	143,6 (11,2)*	154,7 (10,8)
	Średnia waga, w kg (SD)	45,3 (10,7)	53,2 (10,4)
	Średni wiek w trakcie przeszczepu nerki (SD)	11,0 (3,2)	14,8 (4,6)
	Średni poziom cholesterolu <sup>u^</sup>	5,05 (1,48)	4,40 (1,06)
		mmol/L (SD)	
		mg/dl (SD)	
		Średnia liczba powikłań <sup>^^</sup>	4,0 (2,0)
	Niedoczynność tarczycy, n (%)	53 (87)	22 (56)
	Zgony, n (%)	30 (49)	3 (8)

\*Wyniki przedstawiono dla N=60;\*\*Wyniki przedstawiono dla N=31;^ Prawidłowa wartość: 2,6 do 5,2 mmol/L (100 do 200 mg/dl);^^Do możliwych powikłań zaliczono: niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płuc, zaburzenia połykania, miopatię, retinopatię, zwapnienie naczyń oraz mózgowie, cukrzycę. W grupie pacjentów leczonych cysteaminą <8 lat średnio obserwowano 7,0 powikłań z 8, natomiast w grupie pacjentów leczonych ≥8 lat średnio obserwowano 7,6 powikłań.

Do badania *Gahl 2007* włączono 61 pacjentów, którzy byli leczeni < 8 lat oraz 39 chorych leczonych ≥ 8 lat.

### 3.2.6.2. Charakterystyka interwencji

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Charakterystyka interwencji (Gahl 2007)

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	W oparciu o informacje zawarte w badaniu, autorzy przeglądu założyli, że cysteaminę stosowano zgodnie z zaleceniami FDA z 1994 roku, czyli dawka leku wyniosła od 60 do 90 mg/kg (1,3 - 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę), co 6 godzin.

### 3.2.6.3. Efektywność kliniczna

Tabela 29. Efektywność kliniczna cysteaminy (Gahl 2007)

Punkt końcowy	Wyniki
Efektywność ogółem kliniczna	Pacjenci otrzymujący długotrwałe leczenie cysteaminą osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała, w późniejszym czasie wykonywano u nich przeszczep nerki, mieli niższy poziom cholesterolu oraz niższą częstość występowania powikłań oraz zgonów w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem leczenia (< 8 lat). Ponadto, wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami byli leczeni cysteaminą powyżej 8 lat.
Powikłania	W publikacji Gahl 2007 oceniono wpływ leczenia cysteaminą na częstość występowania powikłań: cukrzycy, miopatii, zaburzeń ze strony układu oddechowego, niedoczynności tarczycy, a także częstość zgonów. Częstość występowania powikłań była oceniana co 10 lat u pacjenta w okresie bez leczenia cysteaminą oraz w okresie podawania leku. Zaobserwowano większy odsetek pacjentów z powikłaniami w okresie nie podawania leku. Częstość występowania cukrzycy, miopatii, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała znacząco w okresie nie otrzymywania leczenia cysteaminą. Spośród 48 pacjentów, którzy nie byli leczeni cysteaminą w ciągu ostatnich 20 lat częstość występowania w/w powikłań wynosiła odpowiednio: 38%, 73%, 87% oraz 48%.  U 5 pacjentów leczonych cysteaminą przez okres dłuższy niż 20 lat nie odnotowano żadnych przypadków cukrzycy, miopatii oraz zgonów. Wystąpił wyłącznie 1 przypadek łagodnego zaburzenia układu oddechowego.
Zgony	W trakcie badania odnotowano 33 zgony. Średnia wieku pacjentów w momencie zgonu wynosiła 28,5 lat (SD = 6,1). Średni czas trwania leczenia cysteaminą w chwili śmierci pacjenta wynosił 2,1 lat (SD = 0,7). Najczęstszą przyczyną zgonów była sepsa, mocznica, zaburzenia połykania oraz nadciśnienie wrotne.

### 3.2.7. Charakterystyka badania Vaisbich 2010

W brazylijskim badaniu wieloośrodkowym opisanym przez Vaisbich 2010 wzięło udział 102 pacjentów, u których po roku 1999 zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną. Pacjentów przydzielono do trzech grup: grupa I – wszyscy pacjenci (n=102), grupa II – pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą w wieku poniżej 2 roku życia (n=20), grupa III – grupa historyczna; pacjenci, którzy nie byli leczeni cysteaminą przed rokiem 1998 (n=18) (wszyscy pacjenci z tej grupy zostali włączeni do grupy I).

Tabela 30. Charakterystyka badania Vaisbich 2010

Charakterystyka badania	Vaisbich 2010 (IV C)
Metodyka Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną



Charakterystyka badania		Vaisbich 2010 (IV C)
Randomizacja		Nie dotyczy
Zaślepienie		Nie dotyczy
Hipoteza badawcze		Nie zdefiniowano
Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach;</li> <li>Ocena wzrostu masy ciała;</li> <li>Zgony</li> </ul>
Sponsorzy badania		Brak finansowania z zewnątrz

### 3.2.7.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki osób, które włączono do badania w latach 2000-2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Vaisbich 2010)

Badanie	Parametr	Grupa I	Grupa II	Grupa III		
Vaisbich 2010 (IV C)	Liczba pacjentów, N	102	20	18		
	Płeć, n	Kobiety	42	8	11	
		Mężczyźni	60	12	7	
	Średni wiek w momencie oceny wyników w latach (SD)	11,5 (6,2)	5,3 (2,2)	-		
	Średni wiek w czasie diagnozy, w miesiącach (SD)	55 (49)	14,2 (4,8)	-		
	Liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD*), n (%)	CKD I	23 (22,5)	15 (75)	3 (16,5)	
		CKD II-IV	Hemodializa	8	0	2
			Dializa otrzewnowa	18	0	3
			Transplantacja nerki	34	1	4
	Pozanerkowe objawy kliniczne choroby, n (%)	Niedoczynność tarczycy	63 (61,7)	2 (10)	11 (61,1)	
		Cukrzyca	8 (7,8)	1 (5)	0	
		Oslabienie mięśni	7 (6,8)	0	0	

Badanie	Parametr	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Zaburzenia wątroby	5 (4,9)	0	1 (5,5)
	Zaburzenia OUN	5 (4,9)	0	1 (5,5)
	Problemy z połykaniem	2 (1,9)	0	0

\*CKD (I-V) – przewlekła choroba nerek oceniana w skali od I do V, gdzie: I - uszkodzenie nerki z normalnym lub podwyższonym GFP ( $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pow. ciała), II - uszkodzenie nerki z łagodnym obniżeniem GFR (60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pow. ciała), III – umiarkowane obniżenie GFR (30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pow. ciała), IV – znaczne obniżenie GFR (15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pow.ciała), V – niewydolność nerki (GFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pow. ciała lub dializy)

Średni wiek w momencie oceny wyników wszystkich pacjentów wynosił 11,5 (SD = 6,2) lata, a średni ich wiek w chwili diagnozy 4,58 (SD = 4,08) lat. Dwudziestu trzech pacjentów ze 102 (22,5%) miało prawidłową czynność nerek, 26/102 poddawano dializie, a 34/102 otrzymało przeszczep nerki. Najczęściej występującym pozanerkowym objawem klinicznym cystynozy była niedoczynność tarczycy odnotowana u 63 (61,7%) pacjentów.

### 3.2.7.2. Charakterystyka interwencji

Pacjenci otrzymywali cysteaminę w dawce 60 - 90 mg/kg/dobę. W ostatnim roku obserwacji (2007) lek przyjmowało 81/102 pacjentów, z czego 20 dzieci rozpoczęło terapię przed 2 rokiem życia. Ponadto, chorzy przyjmowali fosforany, wodorowęglan sodu, cytrynian potasu, chlorek potasu oraz wapń, magnez, kalcytriol, a w razie konieczności także inne leki.

### 3.2.7.3. Efektywność kliniczna

Wśród pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej *Vaisbich 2010* kontrolę stanu zdrowia przeprowadzono w pierwszym miesiącu, co tydzień, w kolejnych dwóch miesiącach, co 2 tygodnie, a następnie co miesiąc przez pół roku. Podczas każdej wizyty wykonywano badanie krwi i moczu. Przyjęto, że prawidłową czynność nerek wskazywał klirens kreatyniny powyżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Przewlekłą niewydolność nerek definiowano poprzez zniszczenie nerki lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dane zestawiono poniżej.

Tabela 32. Efektywność kliniczna cysteaminy (*Vaisbich 2010*)

Punkt końcowy	Wyniki
Poziom w leukocytach cystyny	Poziom cystyny w leukocytach mierzony u 51 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia cysteaminą wynosił 2,95 (SD = 1,84) nmol połowicznej cystyny /mg białka. W drugim pomiarze wykonanym u 32 chorych po około 3 – miesięcznej terapii cysteaminą parametr ten wynosił 1,67 (SD=0,99) nmol połowicznej cystyny/mg białka. Dla porównania, u 9 zdrowych ochotników stężenie cystyny w leukocytach wynosiło 0,34 (SD = 0,14) nmol połowicznej cystyny /mg białka, a u 27 rodziców pacjentów 0,89 (SD = 0,27) nmol połowicznej cystyny/mg białka.
Ocena wzrostu/wagi	Autorzy badania analizowali parametry rozwoju fizycznego pacjentów wyrażonego wskaźnikiem <i>z-score</i> . W grupie II odnotowano zwiększenie masy ciała podczas terapii cysteaminą – <i>z-score</i> wyjściowy wynosił -4,35 (SD = 2,09), a końcowy -2,78 (SD = 2,46). Zgodnie z informacją zawartą w publikacji wynik był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). U tych samych pacjentów <i>z-score</i> dla wzrostu przyjął początkową wartość równą -3,93

Punkt końcowy	Wyniki
	(SD = 1,82), a końcową -3,64 (SD = 1,92); wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,37). Wyjściowe parametry rozwoju (wzrost i waga) u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cyszetaminą powyżej 2 roku życia były gorsze niż wśród pacjentów z grupy II. Hormon wzrostu podawany 15 dzieciom leczonym CYS po ukończeniu 2 r.ż. przez średnio 42,1 (SD =1 3,1) miesięcy spowodował zwiększenie tempa wzrostu u 13 z nich. Wyjściowy z-score dla wzrostu wynosił -4,62 (SD = 1,57), a końcowy -4,16 (SD = 1,37), gdzie p = 0,0027.
<b>Zgony</b>	Podczas badania zmarło 10 ze 102 pacjentów. Jeden pacjent zmarł wskutek potransplantacyjnej sepsy, jeden nadciśnienia, jeden rozregulowania gospodarki elektrolitowej bez uszkodzenia nerek, czterech podczas dializy, jeden na skutek poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej, jeden pacjent podczas hemodializy z powodu zaburzeń neurologicznych, a jeden w wyniku gruźlicy po drugim przeszczepie.

### 3.2.8. Charakterystyka badania *Greco 2010*

Do udziału w badaniu *Greco 2010* zakwalifikowano 23 pacjentów z rozpoznaniem cystynozy nefropatycznej. Niniejsza próba kliniczna jest badaniem obserwacyjnym, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 roku (zakres: od 6,3 do 27,8 roku).

Tabela 33. Charakterystyka badania *Greco 2010*

Charakterystyka badania		<i>Greco 2010 (IV C)</i>
<b>Metodyka</b>	<b>Rodzaj badania</b>	Badanie obserwacyjne
	<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
	<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
	<b>Hipoteza badawcze</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena wpływu leczenia na czynność nerek;</li> <li>Ocena wpływu leczenia na wzrastanie;</li> <li>Pozanerkowe powikłania cystynozy</li> </ul>
<b>Sponsorzy badania</b>		Brak informacji

#### 3.2.8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania *Greco 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Greco 2010*)

Badanie	Parametr	CYS
<b>Greco 2010 (IV C)</b>	Liczba pacjentów, N	23

Badanie	Parametr	CYS
	Wiek pacjentów w momencie diagnozy, miesiące (zakres)	21 (3; 60)
	Liczba kobiet (%)	11 (48)
	Liczba mężczyzn (%)	12 (52)
	Liczba pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek w momencie rozpoznania (%)	15 (65)
	Długość okresu obserwacji w latach (zakres)	17,6 (6,3; 27,8)
	Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, lata (zakres)	1,7 (0,3; 21)
	Liczba pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w wieku < 2,5 r.ż. (%)	11 (48)
	Liczba pacjentów u których rozpoczęto leczenie cysteaminą przed ESRF* (%)	21 (91)
	ACEi** (%)	7 (30)
	rhGH*** (%)	11 (48)
Liczba pacjentów, u których zastosowano dodatkowe leczenie farmakologiczne (%)	Indometacyna (%)	10 (43)
	tyroksyna (%)	13 (57)
	Insulina (%)	4 (17)
	enzymy trzustkowe (%)	4 (17)

\*Schyłkowa niewydolność nerek;\*\* Inhibitory konwertazy;\*\*\* Rekombinowany hormon wzrostu;

### 3.2.8.2. Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące dawkowania cysteaminy w badaniu *Greco 2010* zestawiono poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka interwencji (Greco 2010)

Interwencja	Dawkowanie
Cysteamina	Średnia dawka leku wynosi 53,5 mg/kg (SD ± 17,8) lub 1,35 g/m <sup>2</sup> (SD ± 0,49)

### 3.2.8.3. Efektywność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej cysteaminy, której stosowanie rozpoczęto wśród pacjentów powyżej oraz poniżej 2,5 lat przedstawiono poniżej.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (Greco 2010)

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena wpływu leczenia czynność nerek	<p>W przypadku większości badanych pacjentów odnotowano III stopień przewlekłej niewydolności nerek w wieku 10 lat natomiast &gt; 80% pacjentów wymagało dializoterapii w wieku 14 lat.</p> <p>Zastosowanie cysteaminy istotnie spowolniło postęp w zakresie niewydolności nerek (p=0,001), co szczególnie obserwowano u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto przed 2,5 r.ż. (p=0,006).</p> <p>Lepsze rokowanie co do funkcji nerek wykazywali pacjenci leczeni wyższymi dawkami cysteaminy określonymi w g/m<sup>2</sup>/dobę (p=0,04), jak również osoby dodatkowo leczone inhibitorem konwertazy angiotensyny (p=0,01).</p> <p>Należy podkreślić, iż wśród starszych pacjentów, u których terapię cysteaminą rozpoczęto w późniejszym wieku ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek jest wyższe.</p>
Ocena wpływu leczenia na wzrastanie	Zastosowanie cysteaminy, zwłaszcza od pierwszych lat życia i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozanerkowe powikłania podczas długoterminowego okresu obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Powikłania pozanerkowe (Greco 2010)

Badanie	Powikłanie	Wiek pacjentów w latach	N	n (%)
Greco 2010 (IV C)	Cukrzyca	< 10	22	1 (4,55)*
		10-18	18	4 (22,22)*
		>18	11	5 (45,45)*
	Niedoczynność tarczycy	< 10	22	7 (31,82)*
		10-18	18	10 (55,56)*
		>18	11	9 (81,82)*
Suplementacja enzymów wątrobowych	>18	11	3 (27,3)*	

Badanie	Powikłanie	Wiek pacjentów w latach	N	n (%)
	Miopatia i/lub epilepsja	>18	11	5 (45,45)*
	Hipogonadyzm męski	>18	5*	5 (100)*
	Nowotwory		23^	4 (17,40)*
	Zgony		23^	3 (13,04)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;\*\* populacja mężczyzn;^ liczba pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu

W oparciu o informacje zawarte w powyższej tabeli należy wnioskować, iż częstość występowania pozanerkowych powikłań w postaci cukrzycy oraz niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników nie można określić wpływu leczenia cysteaminą na ich prewencję. Zaobserwowano stosunkowo wysoką częstość występowania rzadkich form nowotworów.

U 3 spośród 23 pacjentów odnotowano wystąpienie rzadkich form guzów pierwotnych, które zostały skutecznie wyleczone.

### 3.2.9. Charakterystyka badania *Brodin-Sartorius 2011*

Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania *Brodin-Sartorius 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Charakterystyka badania *Brodin-Sartorius 2011*

Charakterystyka badania		<i>Brodin-Sartorius 2011 (VI C)</i>
<b>Rodzaj badania</b>		Badanie obserwacyjne
<b>Randomizacja</b>		Nie dotyczy
<b>Metodyka</b>	<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
	<b>Hipoteza badawcze</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnie stężenie cystyny w leukocytach;</li> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej;</li> <li>Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD);</li> <li>Niedoczynność tarczycy;</li> <li>Cukrzyca;</li> <li>Zaburzenia nerwowo-mięśniowe;</li> <li>Zgony;</li> </ul>

Charakterystyka badania	<i>Brodin-Sartorius 2011 (VI C)</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funkcjonowanie szkolne i społeczne;</li> <li>Korelacja genotyp-fenotyp</li> </ul>
Sponsorzy badania	Brak informacji

### 3.2.9.1. Charakterystyka populacji

Badanie przeprowadzone przez *Brodin-Sartorius A. i wsp.*, opublikowane w 2011 objęło 86 dorosłych pacjentów w wieku od 15,2 do 50,1 lat (mediana 25,9 lat), u których rozpoznanie choroby nastąpiło pomiędzy 0,5 a 11,6 r.ż. (mediana 1,5 r.ż.).

Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu *Brodin-Sartorius 2011*

Badanie	Parametr	CYS	
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IV C)</i>	Liczba pacjentów, N	86	
	Liczba kobiet (%)	42 (48,84)	
	Mediana wieku pacjentów w latach (zakres)	25,9 (21,8; 31,4)	
	Liczba pacjentów, których rodzice byli spokrewnieni (%)	20 (23,26)*	
	Średni wiek w chwili diagnozy cystynozy, lat (zakres)	2,2 (0,5; 11,6)	
	Średni wiek pacjentów w momencie ostatniej obserwacji, lat (zakres)	26,7 (15,2; 50,1)	
	Średni wiek pacjentów, w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby, miesiąc (zakres)	11,1 (3; 48)	
		wielomocz-polidypcja (%)	95* (82)
	Pierwsze objawy choroby	opóźniony wzrost (%)	73* (63)
		krzywica (%)	48* (41)
	Liczba pacjentów z zespołem Fanconiego (%)	86 (100)*	

Badanie	Parametr	CYS
	Liczba pacjentów, u których wystąpiły złogi cystyny w rogówce (%)	83* (71)
	Wzrost dorosłych kobiet (zakres)	142,1 (105; 164)
	Wzrost dorosłych mężczyzn (zakres)	152,1 (129; 177)
	Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię hormonami wzrostu	28 (33)
	Średni wiek pacjentów, w momencie rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu, lat (zakres)	10,0 (3,6; 15,6)
	Średni czas trwania terapii hormonem wzrostu, lat (zakres)	4,3 (0,9; 11,7)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych, dla liczby pacjentów wynoszącej 86.

Leczenie cysteaminą zastosowano u 75 spośród 86 pacjentów (86%) zakwalifikowanych wstępnie do udziału w badaniu *Brodin-Sartorius 2011*.

Zestawienie cech demograficznych oraz klinicznych w leczonej cysteaminą populacji pacjentów przedstawiono poniżej.

**Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, których leczono cysteaminą *Brodin-Sartorius 2011***

Badanie	Parametr	CYS
	Liczba pacjentów, N	75
	Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, lata (zakres)	9,9 (0,9; 38,6)
	Długość terapii w latach, mediana (zakres)	17,4 (0,9; 28,4)
<b><i>Brodin-Sartorius 2011 (IV C)</i></b>	< 8 lat	48 (64)*
	Wiek pacjentów, w którym rozpoczęto leczenie cysteaminą	
	8-15 lat	1 (1,33)*
	25	27 (36)*

### 3.2.9.2. Charakterystyka interwencji

Autorzy publikacji *Brodin-Sartorius 2011* nie uwzględnili informacji na temat dawkowania leku.



### 3.2.9.3. Efektywność kliniczna

Informacje dotyczące efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Brodin-Sartorius 2011* zestawiono poniżej.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (*Brodin-Sartorius 2011*)

Punkt końcowy	Wyniki
<b>Średnie stężenie cystyny w leukocytach</b>	<p>Stężenie cystyny w leukocytach podczas mediany obserwacji wynoszącej 17,4 roku oceniono u 78 pacjentów.</p> <p>Średnie stężenie cystyny wynoszące &lt; 2 nmol połowicznej cystyny/mg białka odnotowano u 22 pacjentów (28,2%), średnie stężenie wyniosło 1,8 nmol połowicznej cystyny/mg białka;</p> <p>U 27 pacjentów (34,6%) średnie stężenie cystyny w leukocytach zawierało się w zakresie pomiędzy 2 a 3 nmol połowicznej cystyny/mg białka (średnia 2,3 nmol);</p> <p>U 29 pacjentów (37,2%) średnie stężenie cystyny w leukocytach wyniosło &gt;3 nmol połowicznej cystyny/mg białka (średnia 4,3 nmol).</p>
<b>Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)</b>	<p>Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) zdefiniowano jako bardzo dobry u 31 pacjentów (41,3%) oraz jako dobry u 26 pacjentów (34,6%).</p>
<b>Schyłkowa niewydolność nerek</b>	<p>Spośród 40 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. u 32 (80%) wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 12,2 lat.</p> <p>Spośród 8 pacjentów, u których terapię CYS rozpoczęto po 5 r.ż., wszyscy (100%) osiągnęli ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9,5 lat;</p> <p>U wszystkich spośród 32 pacjentów nie leczonych CYS wystąpiła ESRD. Mediana osiągnięcia ESRD wyniosła 9 lat.</p>
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	<p>U 21 pacjentów (52,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 12,7 lat);</p> <p>U 11 pacjentów (73,3%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 14,5 lat);</p> <p>U 62 pacjentów (72,1%), nieleczonych CYS wystąpiła niedoczynność tarczycy (mediana wieku 10,4 lat).</p>
<b>Cukrzyca</b>	<p>U 11 pacjentów (27,5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 16,6 lat);</p> <p>U 11 pacjentów (64,7%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 21,1 lat);</p> <p>U 26 pacjentów (89,7%), nieleczonych CYS wystąpiła cukrzyca (mediana wieku 13,7 lat).</p> <p>Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów publikacji <i>Brodin-Sartorius 2011</i> wykazała istotny wpływ leczenia CYS w prewencji tego powikłania w porównaniu z brakiem leczenia. W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy (<math>p &lt; 0,001</math>), w porównaniu do później wdrożonego leczenia (<math>p = 0,049</math>).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
<b>Choroby nerwowo-mięśniowe</b>	<p>U 6 pacjentów (15%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 19,6 lat);</p> <p>U 15 pacjentów (53,6%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 26,7 lat);</p> <p>U 11 pacjentów (61,1%), nieleczonych CYS wystąpiło to powikłanie (mediana wieku 24 lata).</p> <p>Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów publikacji <i>Brodin-Sartorius 2011</i> wykazała istotny wpływ leczenia CYS w prewencji tego powikłania w porównaniu z brakiem leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (<math>p=0,001</math>) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak istotności statystycznej).</p>
<b>Zgony</b>	<p>2 pacjentów (5%), u których leczenie CYS rozpoczęto przed 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 22,3 lat). Przyczyną zgonu u jednego pacjenta była infekcja natomiast 2 osoba zmarła z przyczyn neurologicznych);</p> <p>15 pacjentów (42,9%), u których leczenie CYS rozpoczęto po 5 r.ż. zmarło (mediana wieku 29,4 lat). Przyczyny zgonu były następujące: obrzęk płuc: <math>n=2</math>, nieokreślone infekcje: <math>n=2</math>, nieokreślone powikłania neurologiczne: <math>n=4</math>, samobójstwo: <math>n=1</math>, zachłyśnięcie: <math>n=4</math>, uraz: <math>n=1</math>, w przypadku jednego pacjenta przyczyna śmierci nie była znana</p> <p>7 pacjentów (63,6%) nieleczonych CYS zmarło (mediana wieku 23,2 lat). Przyczyną zgonu był obrzęk płuc: <math>n=1</math>, infekcje: <math>n=2</math>, krwotok z przewodu pokarmowego: <math>n=1</math>, nieokreślone powikłania neurologiczne; <math>n=3</math>.</p> <p>Analiza statystyczna ujawniła istotny wpływ leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (<math>p&lt;0,001</math>) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak istotności statystycznej).</p>
<b>Funkcjonowanie i społeczne szkolne</b>	<p>Z danych przedstawionych w analizowanym badaniu wynika, iż wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą zwiększa szansę na lepszą edukację i funkcjonowanie społeczne. Sposób przedstawienia informacji nie pozwolił jednak na wykonanie analizy statystycznej potwierdzającej niniejszą obserwację.</p>
<b>Korelacja genotyp-fenotyp</b>	<p>Nie stwierdzono zależności pomiędzy typem mutacji a przebiegiem klinicznym choroby i jej powikłaniami.</p>

### 3.3. Opis przypadków (*case reports*)

#### 3.3.1. Proesmans 1987 [1]

W analizowanej publikacji *Proesmans 1987* wzięło udział 3 dzieci z cystynozą nefropatyczną leczonych cysteaminą przez okres przynajmniej 6 lat. Cysteamina (chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteamina) podawana była doustnie w postaci syropu w dawce 60 mg/kg na dobę. Celem badania była ocena funkcjonowania oraz parametru wzrostu w trakcie leczenia cysteaminą.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółową charakterystykę trzech pacjentów włączonych do badania.

Tabela 42. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (*Proesmans 1987*)

Badanie	Pacjent	Charakterystyka pacjenta	Zastosowana interwencja
<b>Proesmans 1987 (IV D)</b>	1	<p>Rozpoznanie cukromoczu oraz białkomoczu w wieku 6 miesięcy.</p> <p>Rozpoznanie zespołu Fanconiego w wieku 7 miesięcy</p> <p>Cystynozą zdiagnozowaną na podstawie występowania kryształków cystyny w rogowce oraz stężenia cystyny w leukocytach (0,6 μmol połowicznej cystyny /g białka)</p>	<p>Rozpoczęcie terapii chlorowodorkiem cysteaminy w wieku 3 lat i 3 miesięcy</p> <p>W wieku 4 lat i 7 miesięcy zostaje wprowadzona terapia fosfocysteaminą</p> <p>W wieku 10 lat zredukowano dawkę fosfocysteaminy z powodu nagłego spadku stężenia fosforanu</p>
	2	<p>Rozpoznanie zespołu Fanconiego w wieku 6 miesięcy</p> <p>W wieku 2 lat zdiagnozowano cystynozę na podstawie występowania kryształków cystyny w rogowce oraz stężeniu cystyny w leukocytach (2,9 μmol połowicznej cystyny / g białka).</p>	<p>Początkowo pacjent był leczony indometacyną w dawce 2,5 mg/kg/d, która została zredukowana po 3 miesiącach gdy poziom stężenia kreatyniny wzrósł do 2,4 ml/dl.</p> <p>W wieku 2 lat i 10 miesięcy pacjent rozpoczął leczenie fosfocysteaminą w dawce 20 mg/kg/d. Następnie dawkę zwiększono do 60 mg/mg/kg.</p> <p>Po 5 latach leczenia stężenie kreatyniny osiągnęło wartość 3,4 mg/dl.</p>
	3	<p>Rozpoznanie wielomoczu, anemii, zaburzeń wzrostu w wieku 3 lat i 2 miesięcy. We wstępnym badaniu nie stwierdzono białkomoczu oraz cukromoczu natomiast zaobserwowano kryształki cystyny w rogowce oraz w szpiku kostnym. Cystynozą została zdiagnozowana na podstawie wysokiego poziomu cystyny w leukocytach.</p>	<p>W wieku 3 lat i 4 miesięcy pacjenta poddano leczeniu chlorowodorkiem cysteaminy. Po okresie 1 roku została u niego wprowadzona terapia fosfocysteaminą.</p> <p>W wieku 9 lat i 2 miesięcy zaprzestano terapii ze względu na wysoki poziom stężenia fosforanu. Trzy miesiące później rozpoczęto u pacjenta hemodializę.</p>

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Efektywność kliniczna (Proesmans 1987)**

Badanie	Wyniki efektywności klinicznej
<b>Proesmans 1987 (IV D)</b>	<p>Po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii cysteaminą u wszystkich trzech pacjentów zaobserwowano zmniejszenie nadwrażliwości na światło (fotofobia). Badanie czynności tarczycy było prawidłowe zarówno miesiąc przed leczeniem, jak i po sześcioleternej terapii cysteaminą. U pacjenta nr 1 wzrost był średnio mniejszy o -1 SD po okresie 1 roku leczenia i mniejszy o -3 SD po 6 latach terapii w porównaniu do wzrostu prawidłowego. U pacjenta nr 2 na początku leczenia cysteaminą wzrost był średnio mniejszy o -3 od wzrostu prawidłowego i pozostawał na poziomie -4 do -5 SD do momentu zakończenia terapii, natomiast wzrost pacjenta nr 3 zmniejszył się średnio o -6 SD w porównaniu do wzrostu prawidłowego w trakcie terapii.</p> <p>Poziom kreatyniny podczas pierwszych od 3 do 4 lat leczenia nie zmieniał się. U każdego z pacjentów po ukończeniu 8 r.ż nastąpił wzrost stężenia analizowanego parametru.</p>

Z danych przedstawionych powyżej możemy wnioskować, iż zastosowanie terapii cysteaminą przyczynia się do zmniejszenia nadwrażliwości na światło oraz utrzymania stężenia kreatyniny na stałym poziomie przez pierwsze 3 do 4 lat leczenia. Nie odnotowano polepszenia parametru wzrostu podczas 6-letniej terapii cysteaminą.

### 3.3.2. Reznik 1991 [2]

W publikacji *Reznik 1991* opisano trzech pacjentów z cystynozą nefropatyczną poddanych terapii preparatami cysteaminy w pierwszych trzech tygodniach życia. Dzieci przyjmowały chlorowodurek cysteaminy lub fosfocysteaminę w dawce 1,3 g/m<sup>2</sup>/dobę lub 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Wszyscy trzej pacjenci posiadali starsze rodzeństwo, u którego wcześniej również została zdiagnozowana cystynoza nefropatyczna. Szczegółowe charakterystyki pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Charakterystyki trzech pacjentów opisanych w badaniu (Reznik 1991)**

Badanie	Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	
<b>Reznik 1991 (IV D)</b>	Wiek rozpoczęcia terapii	12 godz.	9 dni	3 tyg.	
	Dawka CYS, w g/m <sup>2</sup> /dobę	1,30	1,95	1,95	
	Wyjściowy poziom cystyny, w nmol	Leukocyty we krwi obwodowej*	-	-	5,5
	połowicznej cystyny/mg białka (SD)	Leukocyty we krwi pępowinowej**	4,8	69,7	-
		Łożysko**	7,2	5,8	-
	Średni poziom cystyny w leukocytach podczas terapii, w nmol połowicznej cystyny/mg białka (SD)		0,62 (0,06)	0,25 (0,10)	0,91 (0,45)
	GFR, w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> &		95	113	82
	Białko, w mg^^	120	-	115	

Badanie	Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
	24-godzinne wydalanie moczu&			
	Całkowite wydalanie aminokwasów, w $\mu\text{mol/kg/dobę}^{\wedge\wedge\wedge}$	900	433	1000

\*Norma: < 0,2 nmol połowicznej cystyny/mg białka;\*\*Norma: < 0,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka;^Norma: > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;^^Norma: < 50  $\mu\text{mol/kg/dobę}$ ;^^^Norma: 94 ( $\pm$ 45)  $\mu\text{mol/kg/dobę}$ ;&Wiek pacjenta 1, 2 i 3 w chwili przeprowadzenia pomiarów odpowiednio: 6 mies., 8 mies., 6 mies.

**Tabela 45. Efektywność kliniczna (Reznik 1991)**

Badanie	Wyniki efektywności klinicznej
<b>Reznik 1991 (IV D)</b>	<p>Pacjent 1 rozpoczął leczenie preparatem cysteaminy 12 godzin po urodzeniu. W 9 miesiącu jego życia zaobserwowano występowanie kryształków cystyny w rogówce, a w dwunastym konieczne było wprowadzenie terapii uzupełniającej poziom wodorowęglanów. W wieku 36 miesięcy pacjent przyjmował fosfocysteaminę, związki zasadowe i witaminę D. Jego wzrost był bardzo zbliżony do wzrostu starszego brata, który w wieku 3,5 roku rozpoczął leczenie cysteaminą w dawce 1,3 g/m<sup>2</sup>/dobę.</p> <p>U pacjenta 2 terapię fosfocysteaminą rozpoczęto w 9 dniu jego życia. Kryształki cystyny w rogówce pojawiły się w wieku 8 miesięcy. Wyniki badań przeprowadzonych w 34 miesiącu życia pacjenta ujawniły prawidłowy poziom elektrolitów w surowicy, prawidłową filtrację kłębuszkowa wyrażoną parametrem GFR oraz brak krzywicy. W pierwszych 3 latach życia opisywany pacjent charakteryzował się lepszym tempem wzrostu niż jego starsze rodzeństwo, które rozpoczęło terapię cysteaminą w 11 miesiącu życia.</p> <p>Pacjent 3 rozpoczął przyjmowanie cysteaminy w 3 tygodniu życia. W przeciągu 9 miesięcy wydalanie aminokwasów z moczem wzrosło u niego do poziomu 2100 <math>\mu\text{mol/kg/dobę}</math>. W 14 miesiącu życia u badanego dziecka zdiagnozowano krzywicę i kwasicę, a także opisano występowanie kryształków cystyny w rogówce. W tym samym czasie rozpoczęto terapię witaminą D, związkami zasadowymi i fosforem. W 34 miesiącu życia pacjent był znacznie wyższy niż jego starsze rodzeństwo, u którego leczenie cysteaminą zostało wdrożone w 9 miesiącu życia.</p> <p>Pomimo wczesnego rozpoczęcia terapii preparatami cysteaminy u wszystkich trzech pacjentów rozwinął się zespół Fanconiego. Dzieci te jednak dobrze tolerowały lek i podczas trwania obserwacji nie wymagały hospitalizacji. Ponadto, wczesne wdrożenie leczenia CYS pacjentom z cystynozą nefropatyczną przyczynia się do osiągnięcia większego wzrostu.</p>

### 3.3.3. Kleta 2004 [3]

W publikacji *Kleta 2004* opisano dwóch pacjentów (rodzeństwo) z cystynozą nefropatyczną leczonych doustnymi preparatami cysteaminy. Podczas trwającej kilka lat obserwacji analizowano m.in. zmiany stężenia cystyny w leukocytach, kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.

Pacjent 1 został zdiagnozowany w wieku 20 miesięcy, kiedy mierzył 80 cm (10 percentyl) i ważył 9 kg (poniżej 5 percentyla). Oznaczone wówczas stężenie cystyny w leukocytach wynosiło 10,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka, stężenie kreatyniny w surowicy 1,2 mg/dl, a klirens kreatyniny 24 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pacjent rozpoczął terapię fosfocysteaminą w wieku 20 miesięcy i przyjmował dawkę 60 mg (wolnej zasady)/kg masy ciała/dobę co

6 godzin. W wieku 14 lat i 10 miesięcy funkcje życiowe, wygląd i wyniki badań pacjenta były prawidłowe. Poziom cystyny w leukocytach wynosił 0,5 nmol połowicznej cystyny /mg białka, kreatyniny w surowicy 1,0 mg/dl, a klirens kreatyniny 78 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Wiek kości został oszacowany na 12,5 roku, nie zdiagnozowano krzywicy. Chory przyjmował wówczas doustnie dwuwinian cysteaminy w dawce 34 mg/kg/dobę (450 mg co 6 godzin). W poniższej tabeli przedstawiono zmiany analizowanych parametrów w czasie obserwowane u pacjenta 1.

**Tabela 46. Zmiany analizowanych parametrów w czasie – pacjent 1 (Kleta 2004)**

Badanie	Wiek (r, m)*	CYS (mg/kg/dobę)	Stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka)	Stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>Kleta 2004 (IV D)</b>	1 r 8 m	0	10,3	1,2	24
	1 r 11 m	60	0,7	0,7	41
	2 r 4 m	90	0,8	0,6	42
	2 r 7 m	88	0,8	0,6	43
	2 r 11 m	92	0,9	0,6	56
	3 r 4 m	88	0,4	0,5	53
	3 r 10 m	93	0,7	0,6	60
	4 r 4 m	84	0,5	0,6	62
	4 r 10 m	83	0,5	0,7	bd <sup>^</sup>
	5 r 4 m	84	0,5	0,6	66
	6 r 1 m	83	0,8	0,7	61
	6 r 8 m	83	1,4	0,8	bd
	6 r 11 m	79	1,3	0,7	57
	7 r 3 m	78	0,4	0,8	bd
	7 r 10 m	67	0,7	0,6	74
	8 r 10 m	57	0,8	0,7	bd
	10 r 11 m	42	1,1	0,6	92
	12 r 11 m	43	0,9	0,7	76
	14 r 10 m	34	0,5	1,0	78

\* r – rok, m – miesiąc; ^ bd - brak danych

U pacjenta 2 cystynozę nefropatyczną zdiagnozowano krótko po urodzeniu, gdy w 9 tygodniu życia poziom cystyny w leukocytach wynosił 9,7 nmol połowicznej cystyny/mg białka. Poziom kreatyniny w surowicy krwi był w tym czasie równy 0,5 mg/dl. W wieku 10 tygodni chora rozpoczęła terapię fosfocysteaminą w początkowej dawce 82 mg (wolnej zasady)/kg masy ciała/dobę co 6 godzin. Dzienna dawka leku była modyfikowana w zależności od stopnia rozwoju dziecka i stężenia cystyny w leukocytach, czyli parametrów analizowanych podczas wizyt kontrolnych (co 3 - 24 miesiące). W wieku 8 lat i 10 miesięcy funkcje życiowe, wygląd i wyniki badań dziecka były prawidłowe, a wiek kości był równy wiekowi chronologicznemu (metrykalnemu). Poziom cystyny w leukocytach wyniósł 0,3 nmol połowicznej cystyny/mg białka, stężenie kreatyniny w surowicy było równe 0,6 mg/dl, a klirens kreatyniny 105 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pacjentka przyjmowała wówczas dwuwinian cysteaminy w dawce 40 mg/kg/dobę (350 mg co 6 godzin). Poniżej przedstawiono zmiany parametrów odnotowane w trakcie okresu obserwacji pacjenta 2.

**Tabela 47. Zmiany analizowanych parametrów w czasie – pacjent 2 (Kleta 2004)**

Badanie	Wiek (r, m)*	CYS (mg/kg/dobę)	Stężenie cystyny w leukocytach (nmol połowicznej cystyny/mg białka)	Stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Kleta 2004 (IV D)	0 m	0	9,7	0,5	bd
	5 m	82	0,4	0,5	52
	8 m	72	0,5	0,5	53
	11 m	65	0,6	0,6	bd
	1 r 10 m	45	1,9	0,5	bd
	2 r 9 m	62	0,7	0,5	bd
	4 r 11 m	46	1,1	0,5	99
	6 r 11 m	52	0,4	0,5	94
	8 r 10 m	40	0,3	0,6	105

\* r – rok, m – miesiąc; ^ bd - brak danych

Zgodnie z opinią autorów badania *Kleta 2004* wczesnie rozpoczęta terapia preparatami cysteaminy oraz *compliance* pacjentów mogą doprowadzić do zatrzymania rozwoju zaburzeń nerek oraz opóźnienia wzrostu

### 3.3.4. *DaSilva 1985* [4]

W publikacji *DaSilva 1985* przedstawiono opis rodzeństwa (dwóch braci), u którego zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną. Względem pacjentów zastosowano różne schematy postępowania (pacjent nr 1- brak leczenia cysteaminą, pacjent nr 2 – leczony chlorowodorkiem cysteaminy).

**Tabela 48. Opis przypadku (DaSilva 1985)**

Badanie	Opis przypadku
<i>DaSilva 1985 (IV D)</i>	<p>Pacjent 1 został zdiagnozowany w wieku 16 miesięcy na podstawie obecności zespołu Fanconiego oraz kryształków cystyny w szpiku kostnym. Był leczony objawowo, prezentował typowe objawy cystynozy, w tym niskorosłość (wzrost &lt; 3 centyla) i zmarł w wieku 10 lat w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek. Poziom połowicznej cystyny w leukocytach oznaczono u niego na 3 tygodnie przed śmiercią wynosił 2,58 nmol/mg białka.</p> <p>Pacjent 2 po rozpoznaniu choroby na podstawie poziomu połowicznej cystyny w leukocytach (23,1 i 8 nmol/mg białka) i fibroblastach skóry (2,4 nmol/mg białka), a także wywiadu rodzinnego rozpoczął terapię chlorowodorkiem cysteaminy w wieku 1 miesiąca. Dzienna dawka leku wyniosła 50 mg/kilogram masy ciała i była podawana trzy razy na dobę. Kontrolne poziomy połowicznej cystyny w leukocytach zawierały się zazwyczaj pomiędzy 0 - 0,5 nmol/mg białka. Do wieku 4,5 lat (ostatnia opisana obserwacja) chłopczyk prezentował prawidłowy rozwój psychomotoryczny i wzrastanie ok. 50 centyla. Stwierdzono nieznacznie obniżony GFR. Nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem cysteaminy.</p>

Z powyższych danych wynika, iż leczenie cysteaminą przyczynia się do utrzymania prawidłowych parametrów rozwoju oraz obniżenia poziomu cystyny w leukocytach.

### 3.3.5. Midley 2011 [5]

Opis przypadku umieszczono w tabeli.

**Tabela 49. Opis przypadku (Midley 2011)**

Badanie	Opis przypadku
<i>Midley 2011 (IV D)</i>	<p>W publikacji przedstawiono przypadek 55-letniego mężczyzny, u którego w wieku 9 lat rozpoznano młodzieńczą postać cystynozy nefropatycznej spowodowaną homozygotyczną, nietypową mutacją o typie delecji genu CTNS. Pacjent do 53 roku życia nie był leczony cysteaminą stąd możliwe było prześledzenie naturalnego przebiegu choroby. W momencie rozpoznania pacjent prezentował typowe objawy zespołu Fanconiego, przewlekłą chorobę nerek 2 stopnia, złogi cystyny w rogówce i wzrastanie na poziomie 10 centyla. W wieku 12 lat u pacjenta odnotowano światłowstręt oraz pienisty moczu. W wieku 13 lat stężenie fosforanów w surowicy krwi wyniosło 0,97 nmol/l, klirens kreatyniny wyniósł 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stężenie cystyny w leukocytach wyniosło 4,2 nmol połowicznej cystyny/mg białka. W wieku 14 lat klirens kreatyniny u pacjenta wyniósł 46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U analizowanego pacjenta w wieku 15 lat obserwowano nasilające się zmęczenie, sporadyczne wymioty, natomiast w wieku 16 lat przeprowadzono przeszczep nerki z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Pomimo prawidłowo funkcjonującego przeszczepu pacjent nie zdecydował się na leczenie cysteaminą. W miarę upływu czasu u pacjenta dochodziło do stopniowej dysfunkcji przeszczepu, czego konsekwencją w wieku 44 lat były dializy. W wieku 52 lat u pacjenta przeprowadzono przeszczep nerki od zmarłego dawcy. U 53-letniego pacjenta rozpoczęto leczenie cysteaminą, tym bardziej, iż ostatnie doniesienia wskazywały, iż</p>



Badanie	Opis przypadku
	<p>leczenie cysteaminą może prowadzić do znacznych korzyści klinicznych, u pacjentów z cystynozą nefropatyczną po przeszczepie nerki.</p> <p>Prezentowany przypadek w porównaniu do postaci niemowlęcej choroby charakteryzował się wolniejszym przebiegiem przewlekłej choroby nerek, późniejszym osiągnięciem schyłkowej niewydolności nerek i niektórych powikłań narządowych. Nie obserwowano istotnych zaburzeń nerwowo – mięśniowych, dysfunkcji pulmonologicznych oraz trudności w połykaniu.</p>

## 4. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 4.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną, 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 [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Cystagon®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cystagon® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 25.03.2019. Informacje pochodzą w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), 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.

### 4.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem analizowanego leku.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [8].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie zdarzenia niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego PSUR [10].

Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA) [4], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest cysteamina stosowana w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań oraz rodzaj komparatora.

### 4.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Cystagon® dokonano zestawienia działań niepożądanych, które zostały zarejestrowane w trakcie przeprowadzania badań klinicznych z zastosowaniem cysteaminy.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

Poniżej przedstawione działania niepożądane zostały uporządkowane pod względem wpływu na poszczególne układy i narządy oraz częstość występowania.

Tabela 50. Działania niepożądane uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystagon® [ChPL]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne			+	
	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby			
Zaburzenia i układu chłonnego	krwi Leukopenia			+
Zaburzenia nerwowego	układu Ból głowy, encefalopatia		+	
	Senność, drgawki			+
Zaburzenia i jelit	żołądka Wymioty, nudności, biegunka	+		
	Ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit		+	
	Owrzodzenie trawienne			+
Zaburzenia i dróg moczowych	nerek Zespół nerczycowy			+
Zaburzenia i tkanki podskórnej	skóry Nieprzyjemny zapach skóry, wysypka		+	
	Zmiany barwy włosów, rozstęp skóry, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)			+
Zaburzenia i tkanki łącznej	mięśniowo-szkieletowe Nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie			+

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania
	kompresyjne, boczne kręgosłupa	skrzywienie
Zaburzenia i odżywiania	metabolizmu Anoreksja	+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Letarg, gorączka	+
	Oslabienie	+
Zaburzenia immunologicznego	układu Reakcje anafilaktyczne	+
Zaburzenia psychiczne	Nerwowość, omamy	+

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby zapewnić maksymalną skuteczność leczenia, leczenie preparatem Cystagon należy rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy cystynozy nefropatycznej. Wymagane jest potwierdzenie cystynozy na podstawie zarówno objawów klinicznych, jak i badań biochemicznych (oznaczanie stężenia cystyny w krwinkach białych).

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwodnian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Tym zmianom skórny towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Z tego względu zaleca się regularne badanie skóry oraz rozważenie, w razie wskazań, wykonania badań rentgenowskich kości. Należy także zalecić pacjentowi lub jego opiekunom samokontrolę skóry. W przypadku wystąpienia podobnych zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki preparatu Cystagon.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Ponadto, zalecana jest regularna kontrola morfologii krwi.

Nie stwierdzono, aby cysteamina podawana doustnie zapobiegała gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu jeśli pacjent otrzymuje oczny roztwór cysteaminy, należy kontynuować jego podawanie.

W odróżnieniu od fosfocysteaminy, Cystagon nie zawiera fosforanów. Większość pacjentów będzie otrzymywać leki uzupełniające niedobór fosforanów. Może być konieczna zmiana dawkowania tych leków jeśli CYSTAGON zostanie zastąpiony fosfocysteaminą.

Całych kapsułek twardych preparatu Cystagon nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej ok. 6 lat, ze względu na ryzyko zachłyśnięcia.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Cystagon można podawać z elektrolitami oraz lekami uzupełniającymi niedobory składników mineralnych, koniecznymi w leczeniu zespołu Fanconiego, a także z witaminą D i hormonami tarczycy. U niektórych pacjentów stosowano jednocześnie indometacynę i CYSTAGON. W przypadku pacjentów z przeszczepem nerki stosowane było jednocześnie z cysteaminą leczenie zapobiegające odrzucaniu przeszczepów..

#### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

## **Ciąża**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Cystagon w okresie 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. u preparatu nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności 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 preparatu, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku, związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.

## **Karmienie piersią**

Nie wiadomo czy Cystagon przenika do mleka kobiecego. Niemniej, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz potomstwo przeciwskazane jest karmienie piersią przez kobiety zażywające Cystagon.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Cystagon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Cystagon może powodować senność. Z chwilą rozpoczęcia leczenia, pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ produktu leczniczego na pacjenta.

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze. W okresie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią

## **Przedawkowanie**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatu Cystagon jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, stwierdzono bowiem, że preparat ten wykazuje działanie teratogenne u zwierząt.

Cystagon jest przeciwwskazany u pacjentów, u których rozwinęła się nadwrażliwość na penicylaminę.

W oparciu o informacje dostępne na stronie *European Medicines Agency* [4] najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem Cystagonu® dotyczyły układu pokarmowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, występującymi u >1 na 10 pacjentów były:

- utrata apetytu;
- wymioty;
- nudności;
- biegunka;
- letarg;
- gorączka.

Zaprezentowany profil bezpieczeństwa w oparciu o ChPL oraz informacje dostępne na stronie *European Medicines Agency* należy wnioskować, iż profil bezpieczeństwa jest zbliżony z oceną bezpieczeństwa przedstawioną w niniejszym przeglądzie. Zgodnie z ChPL działaniami niepożądanymi najczęściej pojawiającymi się podczas terapii cysteaminą były wymioty, nudności, biegunka, jak również anoreksja, letarg i gorączka. Często odnotowywano m.in. bóle głowy i brzucha, niestrawność, nieprzyjemny zapach oddechu i skóry czy osłabienie i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

Ponadto, podano informację, że zespół nerczycowy opisano u 2 osób w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, który częściowo ustąpił po jej zakończeniu. Zmiany w obrębie łokci podobne do objawów zespołu Ehlersa-Danlosa wystąpiły w nielicznych przypadkach wśród pacjentów leczonych długotrwale dawkami cysteaminy przekraczającymi 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego umieszczono również informacje, że jeden pacjent zmarł na skutek znacznych zmian naczyniowych oraz ostrego niedokrwienia mózgu.

#### **4.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. Food and Drug Administration) [5], EMA (ang. European Medicines Agency) [4], MHRA (ang. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency) [6], WHO UMC (ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre) [7] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [8]. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa leku Cystagon®, aktualne są na dzień 25.03.2019 r.

#### **4.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z WHO UMC**

Przy pomocy wyszukiwarki *VigiAccess* [9] odnaleziono zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych dla leku Cystagon®. Przedstawiono również liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w zależności od płci pacjenta.

Szczegółowe zestawienie danych umieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 51. Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Cystagon® wg WHO**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Liczba zdarzeń niepożądanych</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	15
Zaburzenia serca	11
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	9
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia oka	117
Zaburzenia żołądka i jelit	201
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	144
Zaburzenia układu immunologicznego	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	60

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba zdarzeń niepożądanych
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	104
Dochodzenia	75
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	42
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w tym torbiele i polipy	15
Zaburzenia układu nerwowego	65
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	5
Problemy z produktem	22
Zaburzenia psychiczne	19
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	47
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	28
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	71
Okoliczności społeczne	6
Procedury chirurgiczne i medyczne	53
Zaburzenia naczyniowe	10

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Cystagon® w zależności od płci.

Płeć	Liczba zdarzeń niepożądanych	Odsetek
<b>Kobiety</b>	324	48
<b>Mężczyźni</b>	306	46
<b>Unknown</b>	39	6

#### 4.6. Ocena bezpieczeństwa cysteaminy (*Besouw 2011*) [11]

Charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

Tabela 53. Charakterystyka badania *Besouw 2011*

Charakterystyka badania		<i>Besouw 2011 (IV D)</i>
Metodyka	Rodzaj badania	Opis przypadku
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcze	Nie zdefiniowano
Oceniane punkty końcowe	Nie dotyczy	
Sponsorzy badania	<i>Cystinosis Research Foundation</i>	

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono raport dotyczący bezpieczeństwa zastosowania cysteaminy u 8 spośród 550 pacjentów z cystynozą, leczonych cysteaminą w Europie w czasie ostatnich 5 lat (*Besouw 2011*).

Opisy przypadków zestawiono w tabeli.

Tabela 54. Opis przypadku (*Besouw 2011*)

Badanie	Opis przypadku
<i>Besouw 2011 (IV D)</i>	W publikacji opisano nowe, dotychczas nie spotykane skutki uboczne związane prawdopodobnie z leczeniem cysteaminą. Wystąpiły one u 8 z 550 pacjentów leczonych tym lekiem w Europie w ciągu ostatnich 5 lat. Z powodu niekompletnych danych klinicznych w publikacji opisano przypadki tylko 6 chorych. U wszystkich tych pacjentów odnotowano wystąpienie zmian skórnych pochodzenia naczyniowego w obrębie łokci. Poza tym u 2 chorych obserwowano rozstępy na skórze kończyn górnych i brzucha, u 2 bóle kostno-mięśniowe oraz u jednego pacjenta objawy neurologiczne. W przypadku 3 z 6 pacjentów, przekroczono maksymalną rekomendowaną dawkę leku wynoszącą 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę. W przypadku 3 pozostałych pacjentów dawka cysteaminy zawierała się w rekomendowanym zakresie wynoszącym od 1,2 do 1,7 g/m <sup>2</sup> /dobę. Redukcja dawki leku prowadziła do ustąpienia objawów ubocznych. Autorzy konkludują, że przepisywanie dawek cysteaminy przekraczających 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę celem osiągnięcia właściwego stężenia połowicznej cystyny w leukocytach krwi obwodowej powinno być stosowane bardzo ostrożnie. W przypadku wystąpienia wyżej opisanych zmian skórnych autorzy zalecają redukcję dawki leku o 25%.



#### 4.7. Rejestr działań niepożądanych PSUR (*Periodic Safety Update Report*)

Dodatkową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o Okresowy Raport o Bezpieczeństwie PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) udostępniony przez firmę *Recordati Polska sp. z o.o.* Zawiera on opis działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych Cystagonem® w okresie od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku. Lek wskazany jest w leczeniu chorych z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną. Cysteamina redukuje stężenie aminokwasu cystyny w komórkach np. leukocytach, komórkach mięśni czy wątroby, a przyjmowana już we wczesnym dzieciństwie opóźnia rozwój niewydolności nerek.

Po raz pierwszy preparat Cystagon® został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej 23 czerwca 1997 roku. Obecnie lek dopuszczony jest w 27 krajach europejskich, a także w Australii i USA.

Lek dostępny jest w postaci twardych kapsułek (50 mg i 150 mg) podawanych doustnie. Substancją czynną stanowi dwuwinian cysteaminy.

Liczba pacjentów leczonych Cystagonem® w okresie sprawozdawczym (26/10/2006-23/10/2009) została oszacowana na 760. Otrzymano 39 indywidualnych raportów na temat bezpieczeństwa (ICSR, ang. *Individual Case Safety Report*), z których 17 zakwalifikowano jako poważne (ang. *serious*), a 22 jako inne niż poważne (ang. *non-serious*). Łącznie odnotowano 73 działania niepożądane (33 poważne, 40 inne niż poważne).

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, u których opisano poważne i inne niż poważne działania niepożądane potwierdzone medycznie. W omawianym raporcie PSUR działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z systemem SOC (*System Organ Class*).

Tabela 55. Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją SOC (*System Organ Class*)

SOC ( <i>System Organ Class</i> )	Sporadyczne zgłoszenia potwierdzone przez specjalistów służby zdrowia (HCP)		
	Poważne	Inne niż poważne	Suma zgłoszeń, n
	<i>Unlisted/Listed</i>	<i>Unlisted/Listed</i>	
Choroby krwi i układu limfatycznego	2/0	1/0	3
Choroby serca	2/0	0/0	2
Choroby oczu	1/0	0/0	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1/6	1/13	21
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji	0/0	10/2	12
Zaburzenia wątrobowe	0/0	1/0	1
Zaburzenia immunologiczne	1/0	0/0	1
Infekcje i zakażenia	2/0	2/0	4

SOC (System Organ Class)			Sporadyczne zgłoszenia potwierdzone przez specjalistów służby zdrowia (HCP)		
			Poważne		Suma zgłoszeń, n
			Unlisted/Listed	Inne niż poważne Unlisted/Listed	
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	7/0	2/0	9		
Zaburzenia metaboliczne i związane z odżywianiem	0/0	0/1	1		
Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej	1/0	0/0	1		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	2/0	0/0	2		
Zaburzenia układu nerwowego	2/1	0/1	4		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0/0	3/0	3		
Zaburzenia psychiatryczne	1/0	0/0	1		
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1/0	1/0	2		
Zaburzenia skórne i związane z tkanką podskórną	1/2	1/1	5		
<b>SUMA</b>	<b>33</b>	<b>40</b>	<b>73</b>		

\* Unlisted/Listed – działania niepożądane nie ujęte/ujęte w charakterystyce leku

Łącznie odnotowano 73 potwierdzone przez specjalistów służby zdrowia działania niepożądane. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które opisano u 21 pacjentów, z czego najczęściej odnotowano wymioty (n=8) i biegunkę (n=6). U 12 chorych wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji, a u 9 nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych ujętych w charakterystyce leku (*listed*) najwięcej przypadków dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n=6).

W okresie od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku 2 pacjentów przyjmujących dwuwinian cysteaminy zmarło. Zgony te uznano jednak za niezwiązane z leczeniem Cystagonem®.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w analizowanym raporcie PSUR, w okresie od 24 października do 23 listopada 2009 roku otrzymano jedno zgłoszenie ICRS, w którym doniesiono o łącznie 9 działaniach niepożądanych: 1 sklasyfikowano jako poważne i nie ujęte w charakterystyce leku (*unlisted*) – infekcja wirusowa, 3 jako inne niż poważne i nie ujęte w charakterystyce leku tj. nadmierna senność, zapalenie gardła i zapalenie spojówek, a 5 jako inne niż poważne i opisane w charakterystyce leku (*listed*) – wymioty, astenia, nudności, anoreksja i biegunka.

W rozdziale PSUR na temat specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku zamieszczono informacje o możliwości wystąpienia u chorych przyjmujących różne preparaty cysteaminy schorzenia podobnego do zespołu Ehlersa – Danlosa (EDS, ang. *Ehlers-Danlos Syndrome*) w obrębie łokci. Łącznie wpłynęło 8 zawiadomień ICSR o rozwoju tej choroby po zastosowaniu cysteaminy, z czego 2 w okresie od 26 października 2006 roku do 23 października 2009. EDS opisywano u dzieci leczonych wysokimi dawkami różnych preparatów cysteaminy (np. chlorowodorkiem cysteaminy, dwuwinianem cysteaminy) najczęściej przekraczającymi maksymalną dawkę 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Te zmiany chorobowe były związane z rozstępami skóry i uszkodzeniami kości widocznymi na zdjęciu rentgenowskim. Z tego powodu zaleca się regularne monitorowanie stanu skóry, a w razie konieczności wykonanie badania RTG kości. W razie pojawienia się nietypowych zmian skórnych lub w obrębie kości zaleca się zredukowanie dawki Cystagonu®. Dawka wyższa niż 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę nie jest rekomendowana.

W omawianym Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie opisano po raz pierwszy występowanie wielonasadowej dysplazji kości u pacjentów leczonych cysteaminą. Zaburzenie to zdiagnozowano u 2 pacjentów i sklasyfikowano jako poważne, nie ujęte w charakterystyce leku.

Informacje przedstawione w raporcie PSUR obejmującym okres od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku pozwalają wnioskować o bezpieczeństwie stosowania Cystagonu®. Nie odnotowano żadnych nowych trendów ani czynników ryzyka, które zmieniłyby ogólny profil korzyści/ryzyka płynący z przyjmowania dwuwinianu cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej.

## 5. PODSUMOWANIE

Tabela 56. Randomizowane badania włączone do analizy - podsumowanie

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/ średnia wieku/	Pacjenci	Interwencja/czas trwania terapii	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Clark 1992 (II A)</b>	Badanie randomizowane	95 pacjentów 28,1 msc.	Dzieci z cystynozą nefropatyczną	1,30 lub 1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę co 6 h CYS podawanej w dwóch postaciach: <ul style="list-style-type: none"> <li>chlorowodorek cysteaminy</li> <li>fosfocysteamina</li> </ul> Czas trwania terapii: 24 msc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zależność efektu od dawki leku</li> <li>Klirens kreatyniny</li> <li>Parametr wzrostu HSS (Height Standardization Score)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy grupami leczonymi w porównywalnych dawkach</li> <li>Podtrzymanie tempa wzrostu</li> <li>Nie wykazano znaczącej różnicy w wartościach klirensu kreatyniny pomiędzy okresem sprzed przyjmowania leku a okresem po zastosowaniu CYS</li> </ul>

Tabela 57. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE (*Clark 1992*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: klirens kreatyniny</b>							
<b>Clark 1992 (II A)</b>	badanie z randomizacją (II A)	Dostępne w formie abstraktu, ocena wiarygodności	nie dotyczy	tak	-	średnia*	krytyczne

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
		niemożliwa do przeprowadzenia					
<b>punkt końcowy: parametr wzrostu (HSS)</b>							
<b>Clark 1992 (II A)</b>	badanie z randomizacją (II A)	Dostępne w formie abstraktu, ocena wiarygodności niemożliwa do przeprowadzenia	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważne
<b>punkt końcowy: Zależność efektu od dawki</b>							
<b>Clark 1992 (II A)</b>	badanie z randomizacją (II A)	Dostępne w formie abstraktu, ocena wiarygodności niemożliwa do przeprowadzenia	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważne

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana;

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; \* Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w sposób opisowy

**Tabela 58. Zestawienie nierandomizowanych badań włączonych do analizy – podsumowanie**

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek/	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Gahl 1987 (IVC)</b>	Badanie z historyczną grupą kontrolną	93 pacjentów (CYS) Średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania: 3,89 lat	Dzieci z udokumentowaną cystynozą nefropatyczną, które przydzielono do trzech grup. Wyróżniono 3 grupy: • grupa A: pacjenci nieleczeni cysteaminą	Średnia dawka CYS (podawanej w postaci chlorowodoru cysteaminy): 51,3 mg/kg/dobę Średni czas trwania terapii: 2,84 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klirens kreatyniny</li> <li>Poziom kreatyniny</li> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Tempo wzrostu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu oraz średniego klirensu kreatyniny</li> <li>Obniżenie poziomu stężenia cystyny w leukocytach z 9,3 do 1,7 nmol połowicznej cystyny mg/ białka</li> </ul>

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek/	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
		55 pacjentów (grupa historyczna-placebo lub kwas askorbinowy)  Średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania: 4,05 roku	<ul style="list-style-type: none"> <li>grupa B: pacjenci rozpoczynający leczenie po 2 r.ż.</li> <li>grupa C: pacjenci rozpoczynający leczenie przed 2 r.ż.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony</li> <li>Wycofanie z leczenia</li> <li>Działania niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów leczonych przez przynajmniej 1 rok CYS</li> <li>Podczas trwania eksperymentu nie odnotowano żadnego zgonu u pacjentów leczonych cysteaminą. Jeden chory z tej grupy zmarł z powodu niewydolności nerek już po wycofaniu się z badania. W grupie kontrolnej podczas prowadzenia eksperymentu zmarło 4 pacjentów</li> </ul>
<b>Markello 1993 (IV C)</b>	Badanie opisowe	76 pacjentów Średnia wieku pacjentów rozpoczynających leczenie po 2 r.ż.: 4,3 lata  Średnia wieku pacjentów rozpoczynających leczenie przed 2 r.ż.: 1,2 lata	Dzieci z udokumentowaną cystynozą nefropatyczną	<p>CYS podawana w postaci chlorowodoru cysteaminy: 50 mg czystej cysteaminy/ml (1978)</p> <p>CYS podawana w postaci chlorowodoru cysteaminy: 50 – 60 mg czystej cysteaminy/kg/dobę (do 1987)</p> <p>CYS podawana w 2 postaciach do wyboru: chlorowodorek cysteaminy lub fosfocysteamina<sup>1,3</sup> lub 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę (od 1987)</p> <p>Średni czas trwania leczenia: 4,5 lat (grupa B) oraz 7,1 lat (Grupa C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klirens kreatyniny</li> <li>Średnie stężenie cystyny w leukocytach</li> <li>Średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny</li> <li>Przewidywany wiek pacjentów, u których dojdzie do niewydolności nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wczesne rozpoczęcie leczenia CYS przy wysokim <i>compliance</i> opóźnia wystąpienie niewydolności nerek</li> </ul>

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek/	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Theodoropoulos 1993 (IV A)</b>	Seria przypadków	36 pacjentów Średnia wieku w momencie diagnozy: 3 lata	Dorośli z cystynozą nefropatyczną po przeszczepie nerki	CYS podawana w dwóch postaciach (chlorowodorek cysteaminy oraz fosfocysteamina). Średnia dawka: 38 mg/kg/dobę  Czas trwania terapii: 5 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Pozanerkowe objawy kliniczne</li> <li>Stopień dyscypliny terapeutycznej</li> <li>Zgony</li> <li>Przeżycie przeszczepu po transplantacji</li> <li>Ostrość wzroku</li> <li>Status zawodowy/społeczny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie CYS doprowadziło do obniżenia poziomu cystyny w leukocytach, gdzie mediana redukcji analizowanego parametru wynosiła 6,3 nmol połowicznej cystyny /mg białka</li> <li>Najczęstsze objawy pozanerkowe dotyczyły układu endokrynologicznego i nerwowego</li> </ul>
<b>Kimonis 1995 (IV C)</b>	Badanie retrospektywne	101 pacjentów 7 msc – 36 lat	Pacjenci z cystynozą nefropatyczną	CYS podawana w 2 postaciach: chlorowodorek cysteaminy oraz fosfocysteamina w dawce: 1,3 -1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametr wzrostu</li> <li>Ocena czynności tarczycy</li> <li>Ocena wieku kostnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykazano, że dłuższy czas leczenia CYS przyczynia się do osiągnięcia większego wzrostu u pacjentów z cystynozą nefropatyczną</li> </ul>
<b>van't Hoff 1995 (IV C)</b>	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną	59 pacjentów mediana wieku pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia: 3,2 roku	Dzieci z cystynozą, w tym 75% pacjentów bez przeszczepu nerki	Średnia dawka cysteaminy w postaci chlorowodoru cysteaminy: 33 mg/kg/dobę oraz fosfocysteaminy: 84 mg/kg/dobę  Mediana czasu trwania leczenia: 3 lata  Czas trwania terapii: 30 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom kreatyniny</li> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Parametr wzrostu</li> <li>Zgony</li> <li>Wycofanie z leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia CYS przyczynia się do zmniejszenia poziomu kreatyniny po 5 i 6 latach oraz powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu</li> <li>Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy średnim stężeniem cystyny sprzed okresu przyjmowania leku a stężeniem cystyny po leczeniu.</li> </ul>

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek/	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Gahl 2007 (IVA)</b>	Seria przypadków	100 pacjentów 18 – 45 lat	Dorośli z cystynozą nefropatyczną, z czego 92% po przeszczepie nerki. Wyróżniono 2 podgrupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni CYS &lt; 8 lat</li> <li>Pacjenci leczeni CYS ≥ 8 lat</li> </ul>	bd*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Masa ciała</li> <li>Parametr wzrostu</li> <li>Powikłania cystynozy nefropatycznej</li> <li>Czas wykonania przeszczepu nerki</li> <li>Poziom cholesterolu</li> <li>zgony</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykazano, iż im dłuższy był czas bez leczenia CYS, tym częściej odnotowywano występowanie powikłań (cukrzycy, miopatii, zaburzeń układu oddechowego, niedoczynność tarczycy).</li> <li>Pacjenci leczeni długoterwale (≥8 lat) CYS osiągnęli: wyższy wzrost, większą masę ciała, niższy poziom cholesterolu w porównaniu do pacjentów leczonych krócej (&lt;8 lat)</li> </ul>
<b>Vaisbich 2010 (IV C)</b>	Badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną	102 pacjentów Średni wiek w momencie diagnozy: 55 msc.	.Dzieci z cystynozą nefropatyczną Wyróżniono 3 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa I – wszyscy pacjenci</li> <li>grupa II – pacjenci, którzy rozpoczęli terapię CYS &lt; 2 r. ż.</li> <li>grupa III - pacjenci, którzy nie byli leczeni CYS przed 1998 r.</li> </ul>	CYS w dawce 60-90 mg/kg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Masa ciała</li> <li>Parametry wzrostu</li> <li>Zgony</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach po 3 miesiącach leczenia CYS</li> <li>Po terapii CYS odnotowano przyrost masy ciała, natomiast nie wykazano istotności statystycznej w przyroście wzrostu</li> </ul>
<b>Greco 2010 (IV C)</b>	Badanie obserwacyjne	23	Pacjenci z cystynozą nefropatyczną	Średnia dawka CYS wynosi 53,5 mg/kg (SD ± 17,8) lub 1,35 g/m <sup>2</sup> (SD ± 0,49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena czynności nerek</li> <li>Stężenie cystyny w leukocytach</li> <li>Wzrost pacjentów</li> <li>Powikłania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie cysteaminy znacząco poprawia funkcję nerek</li> <li>Częstość występowania powikłań w postaci cukrzycy lub niedoczynności tarczycy wzrasta z wiekiem</li> </ul>



Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek/	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Brodin-Sartorius 2011 (IV C)</b>	Badanie obserwacyjne	75**	Pacjenci z cystynozą nefropatyczną	bd*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie cystyny w leukocytach</li> <li>• Stopień dyscypliny terapeutycznej</li> <li>• Schyłkowa niewydolność nerek</li> <li>• Niedoczynność tarczycy</li> <li>• Cukrzyca</li> <li>• Choroby nerwowo-mięśniowe</li> <li>• Zgony</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapię cysteamina należy wdrożyć możliwie jak najwcześniej aby opóźnić wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz powikłań związanych z chorobą</li> </ul>

\*bd - brak danych; \*\* liczba pacjentów, u których zastosowano cysteaminą

Tabela 59. Opis przypadków – podsumowanie

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
<b>Proesmans 1987 (IV D)</b>	Opis przypadku	3 pacjentów: 2-3 lata w momencie rozpoczęcia badania	Dzieci z cystynozą nefropatyczną	Pacjent nr 1: terapia chlorowodorkiem cysteaminy, a następnie fosfocysteaminą  Pacjent nr 2: początkowe leczenie indometacyną, a następnie fosfocysteaminą w dawce 20 – 60 mg/kg/dobę  Pacjent nr 3: terapia chlorowodorkiem cysteaminy, a następnie fosfocysteaminą  Czas trwania terapii CYS: 6 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom kreatyniny</li> <li>Parametr wzrostu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utrzymanie poziomu stężenia kreatyniny na stałym poziomie przez pierwsze 3-4 lat leczenia CYS.</li> <li>Nie stwierdzono polepszenia parametru wzrostu po 6 latach leczenia CYS</li> <li>Po 1 msc. terapii CYS u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie nadwrażliwości na światło</li> </ul>
<b>Reznik1991 (IV D)</b>	Opis przypadku	3 pacjentów Rozpoczęcie leczenia CYS w pierwszych 3 tyg. życia	Dzieci z cystynozą nefropatyczną	CYS w dawce 1,30-1,95 g/m <sup>2</sup> /dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametr wzrostu</li> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wczesne rozpoczęcie leczenia CYS przyczynia się do osiągnięcia wyższego wzrostu w późniejszym wieku</li> <li>U wszystkich 3 pacjentów rozwinął się zespół Fanconiego, jednak dzieci te dobrze tolerowały lek i podczas trwania obserwacji nie wymagały hospitalizacji</li> </ul>
<b>Kleta 2004 (IV D)</b>	Opis przypadku	2 pacjentów (rodzeństwo)  Pacjent nr 1: wiek diagnozy choroby: 20 msc.  Pacjent nr 2: rozpoczęcie terapii: 10 tydzień	Dzieci z cystynozą nefropatyczną	Pacjent nr 1: rozpoczęcie leczenia fosfocysteaminą w dawce 20 mg/kg/dobę, w wieku ok. 12 lat chory był leczony dwuwinianiem cysteaminy w dawce 34 mg/kg/dobę  Okres obserwacji: 12 lat i 3 msc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Poziom kreatyniny</li> <li>Klirens kreatyniny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie CYS spowodowało u obu pacjentów spadek stężenia cystyny w leukocytach i wzrost wartości klirensu kreatyniny</li> <li>Wczesne rozpoczęcie leczenia CYS oraz compliance może przyczynić się do zatrzymania</li> </ul>

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów/wiek	Pacjenci	Interwencja	Kryteria oceny	Wnioski /rezultaty
				Pacjent nr 2: rozpoczęcie leczenia fosfocysteaminą w dawce 82 mg/kg/dobę, a następnie podawano dwuwiniian cysteaminy w dawce 40 mg/kg/dobę  Okres obserwacji: 8 lat i 9 msc.		postępu zaburzeń nerek oraz do przyrostu wzrostu.
<b>DaSilva 1985 (IV D)</b>	Opis przypadku	2 pacjentów (rodzeństwo)  Pacjent nr 1: wiek w momencie diagnozy choroby: 16 msc.  Pacjent nr 2: rozpoczęcie terapii: 1 msc.	Dzieci z cystynozą nefropatyczną	Pacjent nr 1: bd  Pacjent nr 2: chlorowodorek cysteaminy w dawce 50 mg/kg 3 razy na dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Klirens kreatyniny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej znacznie obniża poziom cystyny w leukocytach oraz utrzymuje prawidłowy klirens kreatyniny na dotychczasowym poziomie</li> <li>Utrzymanie prawidłowej masy ciała w trakcie leczenia CYS</li> </ul>
<b>Midgley 2011 (IV D)</b>	Opis przypadku	1/55 lat	55 mężczyzna z rozpoznaniem cystynozy w wieku 9 lat, u którego wykonano przeszczep nerki	cysteamina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena korzyści klinicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie cysteaminy przynosi korzyści kliniczne, pozwala na zawodową realizację pacjenta</li> </ul>

Tabela 60. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań nierandomizowanych (*Gahl 1987*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b><i>Gahl 1987</i></b>							
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<b><i>Gahl 1987 (IV C)</i></b>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: wycofanie z leczenia</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: średni poziom cystyny w leukocytach</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczna
<b>punkt końcowy: poziom kreatyniny</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: klirens kreatyniny</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: tempo wzrostu</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: działania niepożądane</b>							
<i>Gahl 1987 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>Markello 1993</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: klirens kreatyniny</b>							
<i>Markello 1993 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: średnie stężenie cystyny w leukocytach/średnie stężenie kreatyniny w klirensie kreatyniny</b>							
<i>Markello 1993 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: przewidywany wiek pacjentów, u których dojdzie do niewydolności nerek</b>							
<i>Markello 1993 (IVC)</i>	badanie opisowe bez randomizacji (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczne
<b>Theodoropoulos 1993</b>							
<b>punkt końcowy: stężenie cystyny w leukocytach</b>							
<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: stopień dyscypliny terapeutycznej</b>							
<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: pozanerkowe objawy kliniczne</b>							
<i>Theodoropoulos 1993 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczne

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Kimonis 1995</b>							
<b>punkt końcowy: wskaźnik z-score dla wzrostu</b>							
<b>Kimonis 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	poważne ograniczenia^^	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>van't Hoff 1995</b>							
<b>punkt końcowy: stężenie cystyny w leukocytach</b>							
<b>van't Hoff 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: stężenie kreatyniny</b>							
<b>van't Hoff 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: parametr wzrostu</b>							
<b>van't Hoff 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<b>van't Hoff 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: wycofanie z leczenia</b>							
<b>van't Hoff 1995 (IVC)</b>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>Gahl 2007</b>							
<b>punkt końcowy: efektywność kliniczna ogółem</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<i>Gahl 2007 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: powikłania</b>							
<i>Gahl 2007 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<i>Gahl 2007 (IVA)</i>	badanie opisowe (IV A)	poważne ograniczenia <sup>^</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>Vaisbich 2010</b>							
<b>punkt końcowy: poziom cystyny w leukocytach</b>							
<i>Vaisbich 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: ocena wzrostu/wagi</b>							
<i>Vaisbich 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<i>Vaisbich 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczne
<b>Greco 2010</b>							
<b>punkt końcowy: ocena czynności nerek</b>							
<i>Greco 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>§</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: stężenie cystyny w leukocytach</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<i>Greco 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: wzrost pacjentów</b>							
<i>Greco 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: powikłania</b>							
<i>Greco 2010 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b><i>Brodin-Sartorius 2011</i></b>							
<b>punkt końcowy: średnie stężenie cystyny w leukocytach</b>							
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: stopień dyscypliny terapeutycznej</b>							
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: schyłkowa niewydolność nerek</b>							
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne
<b>punkt końcowy: niedoczynność tarczycy, cukrzyca, choroby nerwowo-mięśniowe</b>							
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	ważne
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<i>Brodin-Sartorius 2011 (IVC)</i>	badanie opisowe (IV C)	średnia <sup>®</sup>	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczne





<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana;

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; \* Badanie opisowe bez randomizacji z historyczną grupą kontrolną ; \*\* Wyniki przedstawione w sposób opisowy; ^ Brak randomizacji, opis serii przypadków; ^^ Brak randomizacji i grupy kontrolnej; & Badanie obserwacyjne

## 6. 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.

Niniejszy raport stanowi opracowanie jakościowe wyników zawartych w opisach pojedynczych przypadków, jak i serii przypadków z wykorzystaniem preparatów cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Do analizy głównej raportu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dostępne jedynie w postaci abstraktu (Clark 1992). Dostępność badania w formie abstraktu uniemożliwiła dokonanie oceny jego wiarygodności. Było to jednak jedyne badanie randomizowane dotyczące omawianego problemu medycznego odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania i dlatego zdecydowano się uwzględnić je w niniejszym opracowaniu. Celem badania była ocena wpływu dwóch dawek (1,30 g/m<sup>2</sup>/dobę i 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną.

Preparat Cystagon® dostępny jest w formie kapsułek przyjmowanych doustnie. Z tego powodu z analizy głównej wykluczono wszystkie próby kliniczne, które oceniały cysteaminę podawaną inaczej niż doustnie co 6 godzin tj. dożylnie czy doodbytniczo. Dodatkowo, ze względu na biorównoważność trzech postaci chemicznych cysteaminy tj. chlorowodorek cysteaminy, fosfocysteamina i dwuwunian merkaptaminy, do niniejszego raportu nie włączono badań, w których substancją leczniczą zastosowaną w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną była „czysta” cysteamina (*free-base*).

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań typu *head to head*, w których oceniano efektywność kliniczną cysteaminy z inną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Biorąc pod uwagę specyfikę ocenianego problemu zdrowotnego, wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz wyniki analizy systematycznego wyszukiwania publikacji należy wnioskować, iż terapia cysteaminą jest jedyną aktywną formą leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

W związku z powyższym autorzy przeglądu nie przeprowadzili systematycznego wyszukiwania publikacji dla technologii opcjonalnej dla cysteaminy.

Do raportu włączono opisy pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych.

### 6.1. Ograniczenia wyników

Ze względu na rodzaj odnalezionych badań klinicznych należy mieć na uwadze, że dane dotyczące pacjentów mogą być niekompletne, przez co ich synteza utrudniona. Ograniczenie analizy wynika z faktu, że opisy przypadków i serii przypadków dotyczą oceny przeprowadzonego leczenia bez zaślepienia, co prowadzi do zwiększenia ryzyka błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji (*performance bias*) oraz błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych (*detection bias*) (Sackett 1979). Warto mieć także na uwadze, że zebranie wszystkich informacji na temat zastosowania cysteaminy w analizowanym wskazaniu terapeutycznym może być obciążone błędem publikacji (*publication bias*), co wynika z rzadkości omawianej jednostki chorobowej i słabo rozwiniętych jej metod diagnostycznych w niektórych krajach.

Łącznie z nierandomizowanych prób klinicznych przeanalizowano wyniki ponad 750 pacjentów, przy czym nie można wykluczyć, że część opisanych przypadków została uwzględniona kilkakrotnie w różnych opracowaniach (pojedynczych oraz zbiorczych) lub w odmiennych momentach czasowych (zaraz po postawieniu diagnozy lub z biegiem choroby).

Populację pacjentów włączonych do badań ujętych w niniejszym raporcie stanowiły nie tylko dzieci, ale i osoby dorosłe. W badaniach *Theodoropoulos 1993* i *Gahl 2007* populację analizowanych pacjentów stanowiły jedynie osoby dorosłe, a u *Kimonis 1995* zarówno dorośli, jak i dzieci, przed i po przeszczepie nerki. Były to jednak eksperymenty retrospektywne, dlatego założono, że chorzy tam analizowani zostali zdiagnozowani w wieku wczesno-dziecięcym.

W długoterminowych badaniach *Greco 2010* oraz *Brodin-Sartorius 2011* uczestniczyli zarówno dzieci, jak również dorośli pacjenci. Średni wiek w momencie diagnozy choroby wynosił odpowiednio 21 miesięcy w badaniu *Greco 2010* oraz 2,2 roku w badaniu *Brodin-Sartorius 2011*.

Za ograniczenie wyników uznać można różne sposoby wyrażania zmian wzrostu pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszego raportu. W badaniu *Gahl 1987* tempo wzrostu wyrażono w procentach, u *Markello 1993* i *Kleta 2004* w percentylach, a u *Proesmans 1987* – odchylenia standardowego (SD).

W badaniu *Gahl 2007* nie podano informacji na temat postaci chemicznej cysteaminy oraz dawki leku zastosowanej w leczeniu pacjentów. Autorzy badania *Brodin-Sartorius 2011* nie przedstawili informacji na temat dawkowania leku.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji przedstawiono w sposób opisowy.

## 7. Dyskusja

### 7.1. Wyszukiwanie

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne – *Clark 1992*, w którym analizowano wpływ dwóch dawek (1,30 g/m<sup>2</sup>/dobę i 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę) chlorowodoru cysteaminy lub fosfocysteaminy na stan zdrowia dzieci z cystynozą nefropatyczną.

Cystynozą nefropatyczną jest chorobą rzadką, stąd bardzo ograniczona liczba eksperymentów klinicznych z nią związanych. Z tego powodu pozostałe doniesienia naukowe włączone do niniejszego raportu stanowią opisy pojedynczych lub serii przypadków stosowania analizowanego leku. W oparciu o te źródła przeprowadzono jakościowy przegląd publikacji naukowych.

Systematyczne wyszukiwanie pozwoliło na identyfikację 9 nierandomizowanych badań klinicznych: *Gahl 1987*, *Markello 1993*, *Theodoropoulos 1993*, *Kimonis 1995*, *van't Hoff 1995*, *Gahl 2007*, *Vaisbich 2010*, *Greco 2010*, *Brodin-Sartorius 2011* oraz 4 opisy przypadków: *Proesmans 1987*, *Reznik 1991*, *Kleta 2004*, *DaSilva 1985*.

Na podstawie przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych w 2019 r. zidentyfikowano 4 dodatkowe prace stanowiące opisy poszczególnych przypadków lub serii przypadków: *Sadek 2013* [8], *Sfaihi 2013* [7], *Klusmann 2013* [6] oraz *Eroglu 2015* [9], które potwierdzają skuteczność stosowania cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Wnioski ze zidentyfikowanych badań są zbieżne z wnioskami płynącymi z analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej w 2010 roku (z późniejszą aktualizacją w 2012 roku).

Biorąc pod uwagę fakt, iż skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej została potwierdzona w rekomendacji Prezesa AOTMiT z 2018 r. [3] oraz biorąc pod uwagę, iż zidentyfikowane prace nie odnoszą się do skuteczności praktycznej stosowania cysteaminy, wyniki z prac: *Sadek 2013*, *Sfaihi 2013*, *Klusmann 2013* oraz *Eroglu 2015* nie zostaną uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Badania te stanowią wyłącznie opisy pojedynczych przypadków lub serii przypadków i nie wpłyną na zmianę wniosku z dotychczas zidentyfikowanych dowodów naukowych.

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność praktyczną cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą.

Ze względu na możliwość obniżenia czułości przeprowadzonego wyszukiwania na etapie projektowania jego strategii nie zastosowano limitów w postaci interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych. Nie wprowadzono także ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań obserwacyjnych i wtórnych zawierających dodatkowe informacje na temat efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku w długim okresie czasu.

### 7.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli schemat leczenia, który w rzeczywistej praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez analizowaną technologię.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego cysteamina jest jedyną substancją stosowaną w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną i nie istnieje żadna alternatywna terapia, która mogłaby stanowić opcjonalny sposób postępowania z chorymi i umożliwiłaby porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że analizowana jednostka chorobowa występuje niezwykle rzadko, przez co liczba pacjentów biorących udział w eksperymentach klinicznych jest ograniczona, a w związku z charakterem

schorzenia nie prowadzi się badań z grupą kontrolną. Mając to na uwadze autorzy niniejszego raportu włączyli do niniejszego przeglądu badania bez grupy kontrolnej.

### **7.3. 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.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano klirens kreatyniny będący jednym z podstawowych parametrów oceniających wydolność nerek, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, której wysokie wartości mogą sugerować pogarszającą się funkcję tych narządów, zawartość cystyny w leukocytach, której podwyższone stężenie może sugerować nieefektywność leczenia, a także wzrost, który przy pogarszającej się funkcji nerek może zostać zahamowany. Decyzję o uznaniu w/w parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o doniesienia literaturowe, opinie eksperta medycznego oraz w związku z faktem, że w badaniach włączonych do niniejszego opracowania wszystkie one stanowiły kluczowe punkty oceny nasilenia choroby i obrazowały skuteczność terapii zastosowanej w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Populację docelową w analizowanych próbach klinicznych stanowili pacjenci z postacią wczesno-dziecięcą cystynozy nefropatycznej (przed lub po przeszczepie nerki).

Populacja analizowana w niniejszym raporcie jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku.

W celu zwiększenia wiarygodności oceny klinicznej analizowanej substancji należałoby przeprowadzić badania z grupą kontrolną na dużej próbie pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Ze względu jednak na rzadki charakter schorzenia, a przez to konieczność zaangażowania w eksperyment wiele ośrodków badawczych oraz konieczność długoterminowej obserwacji poszczególnych chorych, byłoby to znacznie utrudnione. Problemem może być także późne wykrycie choroby.

Wyniki zamieszczone w opisach pojedynczych przypadków lub serii przypadków, które stanowią jeden z głównych elementów niniejszego opracowania, odpowiadają jedynie na pojedyncze pytania kliniczne, przez co uniemożliwiają ekstrapolację danych na populację generalną. Opisują one jednakże reakcje pacjenta na zastosowaną terapię w realnym otoczeniu, więc najbardziej prawdopodobną do wystąpienia po wprowadzeniu leku na rynek.

Efektywność kliniczną cysteaminy oceniano podczas wieloletnich obserwacji pacjentów, stanowiących odpowiednio długi czas dla odniesienia wyników do praktyki klinicznej. Długość trwania terapii oraz liczebność analizowanych populacji (po uwzględnieniu faktu, że cystynozą nefropatyczną należy do chorób rzadkich) pozwalają odnieść uzyskane wyniki do populacji generalnej.

### **7.4. Wiarygodność wewnętrzna**

Według klasyfikacji doniesień naukowych próba kliniczna Clark 1992 jest badaniem eksperymentalnym podtyp IIA. Ze względu na fakt, iż niniejsze badanie jest dostępne wyłącznie w postaci abstraktu ocenia wiarygodności ww próby klinicznej według narzędzia *Cochrane Collaboration* nie była możliwa do przeprowadzenia.

Według opinii autorów przeglądu następujące badania kliniczne *Gahl 1987, Markello 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011* włączone do analizy głównej są badaniami opisowymi podtyp IVC.

Próby kliniczne *Theodoropoulos 1993* i *Gahl 2007* sklasyfikowano, jako IVA.

## 7.5. Dyskusja z innymi przeglądami

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny: *Medic 2017*, którego celem była identyfikacja dostępnych dowodów naukowych dla cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną. W odnalezionym przeglądzie systematycznym nie przedstawiono jednakże wyników z zakresu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym przegląd systematyczny *Medic 2017* nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

## 7.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

W celu poszerzenia oceny stosowania interwencji (cysteaminy) pod kątem efektywności klinicznej autorzy niniejszego przeglądu postanowili poszerzyć ocenę efektywności klinicznej poprzez włączenie dodatkowych badań analizujących powikłania pozanerkowe (retinopatia, zaburzenia połykania, zwapnienia naczyń krwionośnych), oceniających skuteczność podawania cysteaminy dwa razy na dobę, jak również badanie, którego celem była analiza stężenia cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów 6 godzin vs 9 godzin po otrzymaniu ostatniej wieczornej dawki cysteaminy.

### 7.6.1. *Tsilou 2006* [1]

Dane dotyczące badania przedstawiono poniżej.

Tabela 61. Charakterystyka badania *Tsilou 2006*

Charakterystyka badania	<i>Tsilou 2006 (IVC)</i>
<b>Metodyka</b>	
Rodzaj badania	Badanie przekrojowe
Randomizacja	Nie dotyczy
Zaslepienie	Nie dotyczy
Hipoteza badawcze	Brak informacji
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	Zależność pomiędzy czasem leczenia cysteaminą a częstością występowania retinopatii
<b>Sponsorzy badania</b>	<i>Intramural Research Program of the National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland</i>

W opracowaniu *Tsilou 2006* analizowano zależność pomiędzy czasem leczenia cysteaminą a częstością występowania retinopatii. Do badania włączono 208 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, w tym 109 mężczyzn i 99 kobiet. Średnia wieku chorych wynosiła 17,3 lata (SD=8,2). 186 badanych pacjentów było poddanych terapii cysteaminą, która była zróżnicowana ze względu na stopień zaawansowania choroby. Leczenie cysteaminą

podawaną doustnie było stosowane, jeśli poziom cystyny w leukocytach był poniżej 2,5 nmol połowicznej cystyny mg/białka. Retinopatia była rozpoznawana na podstawie: badań oflamoskopowych, perymetrii, spadku ostrości wzroku, spadku widzenia (kolorów, w nocy, bocznego) oraz nieprawidłowości zaobserwowanych w elektroretinogramie (ERG).

Poniżej w tabeli zaprezentowano częstość występowania retinopatii w zależności od czasu leczenia cysteaminą lub w okresie bez leczenia.

**Tabela 62. Częstość występowania retinopatii w zależności od czasu terapii cysteaminą oraz od okresu bez leczenia (Tsilou 2006)**

Czas trwania leczenia w latach		Retinopatia (%)	Brak retinopatii (%)
CYS	0-10	60	40
	11-20	16	84
Brak leczenia	0-10	0	100
	11-20	45	55
	21-30	73	27
	31-40	67	33

Zaobserwowano, że wraz z wydłużeniem czasu leczenia cysteaminą zmniejszyła się częstość występowania retinopatii. Ponadto, im krótszy był czas terapii tym odsetek pacjentów z retinopatią był większy. Odsetek pacjentów z retinopatią, którzy nie otrzymywali leczenia był większy niż w grupie leczonej cysteaminą.

Z danych przedstawionych powyżej możemy wnioskować, iż terapia cysteaminą podawaną doustnie powinna być rozpoczęta tak wcześnie, jak to możliwe w celu uniknięcia powikłań pozanerkowych, w tym retinopatii.

### 7.6.2. *Sonies 2005* [5]

Dane dotyczące badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 63. Charakterystyka badania *Sonies 2005***

Charakterystyka badania		<i>Sonies 2005 (IVC)</i>
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcze	Nie dotyczy
Oceniane punkty końcowe		Ocena zaburzeń połykania

Charakterystyka badania		Sonies 2005 (IVC)
Sponsorzy badania	Brak informacji	

W publikacji *Sonies 2005* grupę badaną stanowiło 101 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których oceniono związek stopnia ciężkości zaburzeń czynności połykania z czasem leczenia cysteaminą. Spośród 101 pacjentów 72 otrzymywało leczenie cysteaminą. Z badania wykluczono pacjentów ze zdiagnozowaną cystynozą pozanerkową lub oczną oraz pacjentów po udarze mózgu będącego nieraz przyczyną zaburzeń połykania. Cystynozę nefropatyczną diagnozowano na podstawie poziomu cystyny w leukocytach oraz obecności kryształków cystyny w rogówce oka. Zaburzenia połykania oceniono na podstawie badania górnego odcinka przewodu pokarmowego z podaniem barytu, samooceny stopnia trudności połykania w oparciu o kwestionariusz oraz badanie ultrasonograficzne w fazie ustno-gardłowej.

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

Tabela 64. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (*Sonies 2005*)

Badanie	Parametr	N=101	
<i>Sonies 2005</i>	Średnia wieku pacjenta w latach (zakres)	28,2 (6; 45)	
	Płeć, n	Kobiety	40
		Mężczyźni	61
	Żywienie przy użyciu rurki gastrostomijnej, n	1	
	Cukrzyca, n	17	
	Przeszczep nerki, n	81	
	Nadciśnienie tętnicze, n	73	
	Średni czas leczenia, w latach (SD)	CYS	16,2
		Brak leczenia	6,7

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 28,2 lata. Po przeszczepie nerki było 81 badanych pacjentów. Średni czas leczenia cysteaminą wynosił 16,2 lata (SD=11,4). Do określenia korzyści z terapii cysteaminą w zależności od przestrzegania zaleceń leczenia (compliance) pacjentów sklasyfikowano do 3 grup: grupa I (niski compliance) - przy średnim poziomie cystyny w leukocytach >2,5 nmol połowicznej cystyny mg/białka, grupa II (dobry compliance) - przy średnim poziomie cystyny w leukocytach < 2,5 lub > 1,5 nmol połowicznej cystyny mg/białka oraz grupa III (bardzo dobry compliance) - przy średnim poziomie cystyny w leukocytach < 1,5 nmol połowicznej cystyny/mg białka. Spośród 78 chorych w wieku od 9 do 45 lat, którzy kompletnie wypełnili kwestionariusz, u 58 odnotowano zaburzenia połykania w historii choroby.

Dane dotyczące częstości występowania zaburzeń połykania wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Sonies 2005* przedstawiono poniżej.



**Tabela 65. Zaburzenia połykania (Sonies 2005)**

Punkt końcowy	Wyniki
Zaburzenia połykania	Wyniki badania Sonies 2005 wykazały, że leczenie cysteaminą istotnie wpływa na zmniejszenie zaburzeń połykania bez względu na wiek pacjenta. Liczba lat bez leczenia znacząco wpływała na zwiększenie zaburzeń związanych z połykaniem. Ponadto, częstość występowania stopnia ciężkości zaburzeń połykania wzrastała wraz z wiekiem pacjentów.

### 7.6.3. Ueda 2006 [6]

Dane dotyczące badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 66. Charakterystyka badania Ueda 2006**

Charakterystyka badania		Ueda 2006 (IVC)
<b>Metodyka</b>	Rodzaj badania	Badanie prospektywne
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcze	Brak informacji
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		Zwapnienie naczyń krwionośnych
<b>Sponsorzy badania</b>		Intramural Research Programs of the National Institutes of Health

W badaniu Ueda 2006 udział wzięło 41 osób z cystynozą nefropatyczną w wieku od 8 do 47 lat. Wszyscy poddani zostali komputerowej tomografii głowy i klatki piersiowej w celu wykrycia ewentualnych zwapnień naczyń krwionośnych.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki pacjentów włączonych do badania.

**Tabela 67. Charakterystyka cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów w poszczególnych grupach (Ueda 2006)**

Parametr	Brak zwapnień naczyń krwionośnych	Zwapnienia naczyń krwionośnych	p*
	n=28	n=13	
Wiek, w latach (SEM <sup>^</sup> )	22,0 (1,1)	35,6 (1,9)	1x10 <sup>-7</sup>
Czas leczenia CYS, w latach (SEM)	7,8 (1,5)	4,7 (1,3)	0,21
Czas bez leczenia CYS, w latach (SEM)	14,3 (1,8)	30,9 (2,3)	3x10 <sup>-6</sup>
Czas dializowania, w latach (SEM)	0,7 (0,3)	2,1 (0,8)	0,06

Parametr	Brak zwapnień naczyń krwionośnych	Zwapnienia naczyń krwionośnych	p*
	n=28	n=13	
Liczba pacjentów po transplantacji nerki	21	13	0,07
Liczba pacjentów z cukrzycą	2	6	0,0034
Liczba pacjentów z hipercholesterolemią	7	4	0,70
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi, w mg/dl (SEM)	1,6 (0,2)	1,9 (0,4)	0,59

\* test T (dwustronny) lub Chi-kwadrat; ^SEM –standardowy błąd pomiaru

W grupie 41 przebadanych pacjentów zwapnienia naczyń krwionośnych zaobserwowano u 13 (32%) osób, z czego u 11 dotyczyły one naczyń wieńcowych. Średni wiek chorych wynosił 35,6 lat, a średni czas przyjmowania cysteaminy 4,7 lat. Dla porównania, u 28 pozostałych pacjentów zwapnienia nie wystąpiły. Średni wiek tych osób wynosi 22 lata, a czas terapii cysteaminą wynosił średnio 7,8 roku.

Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły zwapnienia naczyń krwionośnych (n=13) przynajmniej raz byli poddani transplantacji nerki. Częstość przeszczepów w tej grupie wynosiła 100% i była wyższa niż częstość wykonywanego zabiegu wśród pacjentów bez zwapnień, gdzie wyniosła 79% (p=0,07). Ponadto, 9 z 13 pacjentów wymagało dializy, jednakże różnica w czasie dializowania tych pacjentów w porównaniu z czasem dializowania osób, u których nie wystąpiły zwapnienia, była statystycznie nieistotna (p=0,06).

Czynnikiem ryzyka wystąpienia zwapnień naczyń krwionośnych jest cukrzyca, którą odnotowano u 6 z 13 (46%) pacjentów. Częstość występowania tego schorzenia była w tej grupie znacznie większa niż wśród pozostałych 28 osób, gdzie wyniosła 7% (2 z 28 pacjentów) (p=0,0034), co najprawdopodobniej związane było ze starszym wiekiem osób ze zwapnieniami w obrębie naczyń krwionośnych.

U 4 z 13 pacjentów ze zwapnieniem naczyń krwionośnych oraz u 7 z 28 osób bez zwapnień poziom cholesterolu przekraczał normę. Różnica ta była jednak nieistotna statystycznie (p=0,7), a zgodnie z dostępną wiedzą u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, u których wykonano transplantację nerki, stężenie cholesterolu w surowicy krwi bywa podwyższone.

Poza zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zwapnień u pacjentów z cukrzycą, autorzy badania nie odnotowali innych czynników ryzyka.

Wyniki przeprowadzonej obserwacji wskazują natomiast, że zwapnienie naczyń krwionośnych może stanowić późną komplikację nieodpowiednio leczonej cystynozy nefropatycznej, a długoletnia terapia preparatami cysteaminy może zapobiec ich wystąpieniu.

#### 7.6.4. Dohil 2010 (a) [7]

Charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

Tabela 68. Charakterystyka badania Dohil 2010 (a)

Charakterystyka badania		Dohil 2010 (a) (IVD)
Metodyka	Rodzaj badania	Opis przypadku

Charakterystyka badania		Dohil 2010 (a) (IVD)
Randomizacja		Nie dotyczy
Zaślepienie		Nie dotyczy
Hipoteza badawcze		Brak informacji
Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>Działania niepożądane</li> </ul>
Sponsorzy badania		Cystinosis Research Foundation and National Institutes of Health Grant

#### 7.6.4.1. Charakterystyka populacji

Poniżej w tabeli zaprezentowano charakterystykę 7 dzieci włączonych do badania.

Tabela 69. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Dohil 2010 a)

Pacjent /Płeć	Wiek, lata	Masa ciała, kg	Wzrost ciała, cm	Wartość wyjściowa poziomu kreatyniny (mg/dL)	Całkowita dobową dawkę CYS w i okresie (mg)*	Poziom cystyny w leukocytach w okresie I, nmol połowicznej cystyny/mg białka	Całkowita dzienna dawka CYS EC w okresie III (mg)**	Poziom cystyny w leukocytach w III okresie, nmol połowicznej cystyny/mg białka
1/K	10	24	120	0,8	1200	0,91	600	0,83
2/M	13	50	153	0,8	2000	0,41	1300	0,18†
3/K	15	53	158	1,2	2000	0,66	1200	0,58
4/M	9	28	129	1,2	800	0,33	800	0,42
5/M	11	49	151	0,7	2600	0,72	2000	0,30
6/K	8	25	126	0,8	1800	1,14	900	0,29†
7/M	17	83	178	1,5	2700	0,65	1400	0,27
Średnia	11,8	-	-	1,0	1871	0,70	1142	0,41

\*Pacjenci otrzymywali cysteaminę co 6 godzin przez okres 4 tygodni; \*\* Pacjenci otrzymywali EC - cysteaminę co 12 godzin przez okres 4 tygodni; †Pomiar analizowanego parametru dokonany dwa razy.

Grupę badawczą stanowiło 7 pacjentów z cystynozą ze średnią wieku równą 11,8 lat. U pacjenta nr 2 dokonano przeszczepu nerki dwa lata przed włączeniem do badania. U wszystkich dzieci poziom kreatyniny mieścił się w zakresie od 0,7 do 1,5 mg/dL.

#### 7.6.4.2. Charakterystyka interwencji

Tabela 70. Charakterystyka interwencji (Dohil 2010 a)

Interwencja	Charakterystyka interwencji
Cysteamina	W publikacji Dohil 2010 (a) oceniono dwie postaci cysteaminy: dwuwinian merkaptaminy - Cystagon® - podawany 4 razy na dobę (cysteamina) oraz dwuwinian merkaptaminy uwalniany w jelicie (EC - cysteamina, ang. Enteric-Coated cysteamine) podawany 2 razy na dobę. Do badania włączono pacjentów ze średnim poziomem cystyny w leukocytach < 2,0 nmol połowicznej cystyny/mg białka odnotowywanym we wcześniejszych latach oraz u których leczenie cysteaminą zakończono dwa dni przed włączeniem do badania, a terapię zmniejszającą wydzielanie kwasów żółciowych 7 dni wcześniej. Eksperyment został podzielony na 3 okresy. Przez 1 miesiąc pacjenci otrzymywali regularnie (co 6 godzin) ustaloną dawkę cysteaminy (okres I). Następnie po skontrolowaniu m. in. poziomu gastryny oraz cystyny w leukocytach u chorych zastosowano w różnych przedziałach czasowych oba analizowane leki. W pierwszym dniu podawano pojedynczą dawkę cysteaminy (500 mg) co 6 godzin, a w 3 dniu po okresie wash-out zaczęto podawać EC - cysteaminę w takiej samej dawce jak w pierwszym dniu leczenia. W 5 dniu badania po 48 - godzinnym okresie wash-out chorzy zaczęli przyjmować podwójną dawkę EC - cysteaminy - okres II. Ostatecznie w III okresie pacjenci zostali poddani miesięcznej terapii EC - cysteaminą aplikowaną 2 razy na dobę. Maksymalna dawka leku w trzeciej fazie badania nie przekraczała 1000 mg i była stosowana dwa razy na dobę. W trakcie badania zaobserwowano wśród pacjentów senność, wymioty, letarg oraz ból. U pacjentów, którzy zgłaszali w/w objawy dawka EC - cysteaminy była zredukowana o 20% co 3-4 dni.

#### 7.6.4.3. Efektywność kliniczna

W publikacji *Dohil 2010 (a)* oceniono poziom cystyny w leukocytach w I oraz III okresie leczenia. Oceny w/w parametru dokonywano co 6 godzin (cysteamina) oraz 12 godzin (EC - cysteamina) po otrzymaniu leku.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 71. Tygodniowy poziom cystyny w leukocytach w I oraz III okresie (Dohil 2010 a)\*

Poziom cystyny w leukocytach po zastosowaniu CYS podawanej co 6 godzin (okres I), w nmol połowicznej cystyny/mg białka								
Pacjent								
Tydzień	1	2	3	4	5	6	7	Średnia
1	1,1	0,19	-	-	1,76	1,93	-	1,25
2	0,51	0,62	0,48	-	0,26	1,1	0,58	0,59
3	0,57	0,38	0,47	-	0,68	1,0	0,53	0,61
4	-	0,45	1,0	0,33	0,18	0,54	0,85	0,56
Średnia	0,73	0,41	0,65	0,33	0,93	1,14	0,65	0,71

Poziom cystyny w leukocytach po zastosowaniu EC - CYS podawanej co 12 godzin (okres III), w nmol połowicznej cystyny/mg białka								
Pacjent								
Tydzień	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,55	-	0,4	0,72	0,58	-	-	0,56
2	0,9	0,30	0,73	0,21	0,05	-	0,29	0,41
3	1,29	0,12	0,77	0,52	0,51	0,23	0,1	0,51
4	0,57	-	0,42	0,23	0,05	0,33	0,44	0,34
<b>Średnia</b>	0,83	0,21	0,58	0,42	0,29	0,29	0,28	0,41

\* Średnia dzienna dawka cysteaminy wynosiła 45 mg/kg masy ciała, a EC - cysteaminy równa 28 mg/kg masy ciała;Znak „-„ oznacza brak danych.

Średni poziom cystyny w leukocytach w I oraz III okresie wynosił odpowiednio 0,71 oraz 0,41 nmol połowicznej cystyny/mg białka. W obydwu przypadkach (I i III okres) odnotowano zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach w ciągu 4 - tygodniowej terapii. Należy zaznaczyć, iż znamienne większy spadek zaobserwowano w trakcie stosowania EC - cysteaminy podawanej dwa razy na dobę ( $p=0,05$ ).

**Tabela 72. Zdarzenia niepożądane (Dohil 2010 a)**

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane	W okresie I sporadyczne wymioty odnotowano u pacjenta nr 1 i nr 6, sporadyczny ból u chorego nr 3 oraz zgagę u pacjenta nr 7. Na początku terapii EC - cysteaminą najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: letarg (pacjent nr 1 i 3), wymioty (pacjent nr 1), ból (pacjent nr 6 i 7) oraz zgaga (pacjent nr 7). Z kolei po podaniu ostatniej dawki w/w leku wystąpiły sporadyczne wymioty (pacjent nr 1) oraz okresowy ból (pacjent nr 3). U większości osób po redukcji dawki EC - cysteaminy zmniejszyła się liczba zdarzeń niepożądanych.

### 7.6.5. Dohil 2010 (b) [8]

Publikacja *Dohil 2010 b* jest rozszerzeniem wcześniejszego eksperymentu (*Dohil 2010 a*), w której oceniano poziom cystyny w leukocytach po terapii cysteaminą podawaną co 6 godzin oraz EC - cysteaminą stosowaną co 12 godzin.

Charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 73. Charakterystyka badania Dohil 2010 (b)**

Charakterystyka badania		Dohil 2010 (b) (IVD)
Metodyka	Rodzaj badania	Opis przypadku
	Randomizacja	Nie dotyczy

Charakterystyka badania		Dohil 2010 (b) (IVD)
Zaślepienie	Nie dotyczy	
Hipoteza badawcze	Brak informacji	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom cystyny w leukocytach</li> <li>• Zmiana wzrostu</li> <li>• Poziom kreatyniny</li> <li>• Współczynnik przesączania kłębuszkowego</li> </ul>	
Sponsorzy badania	Cystinosis Research Foundation and National Institutes of Health Grant	

#### 7.6.5.1. Charakterystyka populacji/interwencji

Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 74. Charakterystyka interwencji (van't Hoff 1995)

Charakterystyka	Opis
Populacja/interwencja	<p>Grupę badawczą stanowiło 5 dzieci z poprzedniego badania, które kontynuowały leczenie EC - cysteaminą podawaną dwa razy na dobę. Okres leczenia analizowanym lekiem wynosił od 10 do 27 miesięcy. Udział w badaniu wzięły dzieci, u których poziom cystyny w leukocytach wynosił &lt;2,0 nmol połowicznej cystyny mg/ białka w ciągu ostatniego roku.</p> <p>Do badania 3 dziewczynki oraz 2 chłopców ze średnią wieku 11,8 lat, którzy otrzymywali EC - cysteaminę podawaną 2 razy na dobę przez okres od 10 do 27 miesięcy. Średnia dzienna dawka leku wynosiła 1140 mg i stanowiła 59% średniej dawki cysteaminy podawanej w postaci dwuwinienu merkaptaminy (1940 mg) stosowanej przez tych samych pacjentów przez włączeniem do badania. U wszystkich dzieci odnotowano prawidłowe wyniki badań dotyczących funkcjonowania wątroby oraz tarczycy. Ponadto, wyniki analiz krwi i moczu nie uległy zmianie podczas badania.</p>

#### 7.6.5.2. Efektywność kliniczna

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych pacjentów oraz średniego poziomu cystyny w leukocytach po zastosowaniu cysteaminy podawanej cztery oraz dwa razy na dobę.

Tabela 75. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (Dohil 2010 b)

Pacjent/Płeć	Wiek, lata	Czas trwania terapii, msc.	Zmiana masy ciała, kg*	Zmiana wzrostu, cm*	Całkowita dawka cysteaminy, mg	Średni poziom cystyny w leukocytach po terapii CYS podawaną 4 razy na dobę (SD), nmol połowicznej cystyny/mg białka <sup>^</sup>	Całkowita dawka EC – CYS, w mg	Średni poziom cystyny w leukocytach po terapii CYS podawaną 4 razy na dobę, nmol połowicznej cystyny mg/ białka (SD) <sup>†</sup>
1/K <sup>††</sup>	10	13	0,9	2	1200	1,24 (1,01)	700	1,05 (0,54)
2/M <sup>‡</sup>	13	12	3,1	5,4	2000	0,79 (0,48)	1300	0,36 (0,19)
3/K	15	27	2,5	0,4	2000	0,56 (0,24)	1200	0,63 (0,49)
4/K <sup>††</sup>	8	11	2,3	2,4	1800	0,5 (0,28)	900	0,67 (0,61)
5/M <sup>††</sup>	17	10	3,2	0	2700	0,85 (0,60)	1600	0,89 (1,36)
<b>Średnia</b>	11,8	14,5	2,4	2,0	1940	0,77	1140	0,71

\*Wzrost ciała oraz masa ciała wzrosły w trakcie leczenia EC – cysteaminą; <sup>^</sup>Średni poziom cystyny w leukocytach po 4 latach stosowania cysteaminy podawanej 4 razy na dobę przed włączeniem do badania; <sup>†</sup> Średni poziom cystyny w leukocytach przez 10 do 27 msc. stosowania EC - cysteaminy podawanej 2 razy na dobę; <sup>‡</sup>Pacjent po przeszczepie nerki; <sup>††</sup>Pacjenci, u których stosowano terapię ograniczającą kwasowość soku żołądkowego; leczenie zostało przerwane przed rozpoczęciem podawania EC - cysteaminy

Poniższa tabela przedstawia zmiany wzrostu, poziomu kreatyniny oraz współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *Glomerular Filtration Rate*) u dzieci leczonych EC - cysteaminą.

**Tabela 76. Wartości parametrów biochemicznych (poziom kreatyniny, współczynnik GFR) oraz wzrost u pacjentów przed oraz po leczeniu EC - cysteaminą (Dohil 2010 b)**

Pacjent/Płeć	Skala Tannera	Średni poziom cystyny w leukocytach ^	Wzrost, w cm		Poziom kreatyniny		Współczynnik GFR (ml/min/1.73 m2)*	
			Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu
			EC - CYS	EC - CYS	EC - CYS	EC - CYS	EC - CYS	EC - CYS
1/K	1	1,0	124,5	126,5	0,83	1,0	82	70
2/M	3-4	0,39	151,9	157,3	1,0	1,5	106	73
3/K	4	0,63	158,0	158,4	1,1	1,1	79	79
4/M	1	0,69	132,8	135,2	0,6	0,6	122	124
5/M	4	0,89	178,0	178,0	1,5	1,5	83	83
<b>Średnia</b>	-	0,49	149	151,1	1,0	1,1	91,5	89

\*Współczynnik GFR (ml/min/1,73 m2) wyrażony za pomocą wzoru:  $K \times \text{wzrost (cm)} / \text{stężenie kreatyniny (mg/dL)}$ , gdzie K- współczynnik proporcjonalności pomnożony przez 0,55 dla dzieci i dorastających dziewczynek oraz pomnożony przez 0,7 dla dorastających chłopców; ^Średni poziom cystyny w leukocytach wyrażony jako nmol połowicznej cystyny /mg białka, gdzie jego pomiaru dokonywano co 1-2 miesiące podczas badania.

Autorzy badania wykazali, że poziom kreatyniny oraz współczynnik GFR sprzed okresu przyjmowania EC - CYS nie różnił się od wartości zaobserwowanych po leczeniu tą formą leku. Odnotowano natomiast niewielki przyrost wzrostu po zastosowaniu terapii EC - CYS. Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, iż nie doszło do znaczącego pogorszenia funkcji nerek w trakcie terapii.

### 7.6.6. Langman 2012 [9]

Charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 77. Charakterystyka badania Langman 2012**

Charakterystyka badania		Langman 2012 (IVD)
Metodyka	Rodzaj badania	RCT typu <i>cross over</i>
	Randomizacja	Tak
	Zaślepienie	Badanie prowadzone w warunkach próby otwartej.
	Hipoteza badawcze	Celem niniejszego badania było wykazanie czy zastosowanie cysteaminy o powolnym uwalnianiu, stosowanej co 12 godzin jest nie gorsze w porównaniu z Cystagonem® stosowanym co 6 godzin w zakresie kontroli



Charakterystyka badania	Langman 2012 (IVD)
	poziomu białych krwinek wśród 43 dzieci oraz dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną.
Oceniane punkty końcowe	Poziom białych krwinek Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane
Sponsorzy badania	Raptor Pharmaceuticals Inc.

#### 7.6.6.1. Charakterystyka populacji/interwencji

Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 78. Charakterystyka interwencji/populacji (Langman 2012)

Charakterystyka	Opis
Populacja	Większą część populacji stanowiły dzieci w wieku ok. 12 lat, u których współczynnik GFR wynosił $86 \pm 34$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .
Interwencja	Średnia dawka Cystagonu wyniosła 1849 mg/d* lub 55,8 mg/kg*

\* populacja ITT

#### 7.6.6.2. Efektywność kliniczna

Wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 79. Efektywność kliniczna cysteaminy (Langman 2012)

Punkt końcowy	Wyniki
Średni maksymalny poziom białych krwinek	Średni maksymalny poziom białych krwinek wśród pacjentów stosujących cysteaminę co 12 godzin wyniósł 0,62 nmol/połowiczej cystyny/mg białka po 12 godzinach od zastosowania leku w porównaniu do poziomu WBC wynoszącego 0,54 nmol/połowiczej cystyny/mg białka po 6 godzinach od zastosowania Cystagonu®. Obliczona przez autorów badania Langman 2012 różnica wynosi 0,08 nmol/połowiczej cystyny/mg białka (95% CI: 0; 0,16). Zastosowanie cysteaminy o powolnym uwalnianiu, stosowanej co 12 godzin jest nie gorsze od Cystagonu® stosowanego co 6 godzin w zakresie kontroli poziomu białych krwinek u pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Średnia dobowo dawka cysteaminy stosowanej co 12 godzin stanowi 82% dobowej dawki Cystagonu®.
Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane	Wśród pacjentów leczonych Cystagonem niemal 3-krotnie rzadziej w porównaniu z cysteaminą stosowaną co 12 godzin odnotowywano wystąpienie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

#### 7.6.7. Langman 2014 [10]

Charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

Tabela 80. Charakterystyka badania *Langman 2014*

Charakterystyka badania		<i>Langman 2014 (IVD)</i>
<b>Metodyka</b>	<b>Rodzaj badania</b>	RCT typu cross over
	<b>Randomizacja</b>	Tak
	<b>Zaślepienie</b>	Badanie prowadzone w warunkach próby otwartej.
	<b>Hipoteza badawcze</b>	Celem niniejszego badania było określenie długoterminowych skutków opóźnionego uwalniania dwuwinienu cysteaminy (DR-CYS) w oparciu o poprzednią pracę [9], która ustaliła krótkoterminową nieszkodliwość DR-CYS co 12 godzin w porównaniu z dwuwiniem natychmiastowego uwalniania co 6 godzin.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	Kontrola zawartości cystyny w krwinkach białych (WBC) Zmiana wzrostu i BMI Jakość życia Działania niepożądane	
<b>Sponsorzy badania</b>	<i>Raptor Pharmaceuticals Inc.</i>	

#### 7.6.7.1. Charakterystyka populacji/interwencji

Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 81. Charakterystyka interwencji/populacji (*Langman 2014*)

Charakterystyka	Opis
<b>Populacja</b>	40 pacjentów głównie dzieci, około 12 lat, wzrostem Z-score 1,15 i GFR = 63 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (1,05 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ).
<b>Interwencja</b>	Średnia dawka Cystagonu wyniosła 1849 mg/d* (±520 mg/d)

\* populacja ITT

#### 7.6.7.2. Efektywność kliniczna

Wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 82. Efektywność kliniczna cysteaminy (Langman 2014)

Punkt końcowy	Wyniki
Kontrola zawartości cystyny w krwinkach białych (WBC)	Początkowa wartość WBC wynosiła $0,43 \pm 0,15$ (średnio 0,31), Po 24 miesiącach wartość WBC wynosiła $0,55 \pm 0,34$ (średnio:0,53) Przy zmianie dawki od $43,5 \pm 10,8$ do $40,1 \pm 13,1$
Zmiana wzrostu pacjentów i BMI	Nie zaobserwowano zmiany znaczącej wzrostu i BMI po 24 miesiącach
Jakość życia	Podczas 24-miesięcznego badania nie zanotowano znaczących zmian uzyskanych w parametrach funkcji: społecznych, szkolnych oraz brak spadku pozostałych 2 mierzonych parametrów (fizycznych i emocjonalnych).
Zdarzenia niepożądane	W obecnym badaniu nie stwierdzono nieoczekiwanych lub poważnych problemów związanych z bezpieczeństwem, które można by zaobserwować u pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas tego badania została zmniejszona do 0,059 AE na osobę na miesiąc po 24 miesiącach w porównaniu z 0,30 AE na osobę na miesiąc, jak określono w okresie leczenia w badaniu poprzednim.  Dokładniej, u wszystkich 40 (100,0%) badanych wystąpiło 1 lub więcej AE pojawiających się podczas leczenia. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były najwyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 35 (87,5%) pacjentów. Wyrażone w kategoriach specyficznych objawów, wymioty wystąpiły u 28 (70,0%) osób, a ból głowy u 14 (35,0%) pacjentów, ból górnych dróg oddechowych u 9 (22,5%) osób i biegunka u 8 (20,0%) osób.

#### 7.6.8. Levchenko 2006 [11]

Przeprowadzone badanie ankietowe miało na celu ocenę schematu dawkowania dwuwinienu cysteaminy wśród holenderskich dzieci z cystynozą. Ponadto, w niniejszym kwestionariuszu oceniono poranne stężenie cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów 6 godzin vs 9 godzin po otrzymaniu ostatniej wieczornej dawki cysteaminy.

Tabela 83. Charakterystyka badania Levchenko 2006

Charakterystyka badania		Levchenko 2006 (IV C)
Metodyka	Rodzaj badania	Badanie ankietowe
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy

Charakterystyka badania	Levtchenko 2006 (IV C)
Hipoteza badawcze	Nie zdefiniowano
Oceniane punkty końcowe	stężenie cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów 6 godzin vs 9 godzin po otrzymaniu ostatniej wieczornej dawki cysteaminy.
Sponsorzy badania	Brak informacji

### 7.6.8.1. Charakterystyka populacji

Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania *Levtchenko 2006* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Charakterystyka interwencji (*Levtchenko 2006*)

Badanie	Charakterystyka populacji
<i>Levtchenko 2006 (IV C)</i>	<p>Pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu ankietowym podzielono na dwie grupy. Pierwsza z nich otrzymywała cystagon co 6 godzin (CYS 4×d), natomiast druga grupa wyłącznie po obudzeniu (CYS 1×d).</p> <p>Do grupy CYS 1×d zakwalifikowano młodszych pacjentów w porównaniu z grupą CYS 4×d (7,5 roku vs 15,8 lat, p=0,004). Średnia zawartość cystyny w różnokształtnych jądrach oceniona w ciągu 5-6h po otrzymaniu leku była znacząco wyższa u pacjentów w grupie CYS 1×d w porównaniu z grupą CYS 4×d (0,6 nmol vs 0,37 nmol/cystyny/mg białka, p=0,02)</p> <p>Nocna przerwa pomiędzy ostatnią wieczorną/nocną oraz pierwszą poranną dawką cysteaminy była znacząco dłuższa u pacjentów w grupie CYS 1×d w porównaniu z grupą CYS 4×d (8,9 h vs 6,1 h, p= 0,001).</p>

### 7.6.8.2. Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono poniżej.

Tabela 85. Charakterystyka interwencji (*Levtchenko 2006*)

Interwencja	Dawkowanie
Cysteamina	<p>Dzienna dawka dwuwinienu cysteaminy nie różniła się pomiędzy porównywanymi grupami interwencyjnymi. Dawka leku wyniosła od 12,5 do 15 mg/kg.</p> <p>Wśród pacjentów, u których dwuwinienu cysteaminy stosowano 4 razy na dobę, lek zastosowano o następujących godzinach:</p> <p>1 tydzień leczenia: 8,00, 14,00, 20,00, 02.00</p> <p>2 tydzień leczenia: 8,00, 13,00, 18,00, 23,00.</p>

### 7.6.8.3. Efektywność kliniczna

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 86. Efektywność kliniczna (Levtchenko 2006)

Punkt końcowy	Wyniki
<p><b>Stężenie cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów</b></p>	<p>Wśród 11 pacjentów poranna zawartość cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów po 9 godzinach przerwy nocnej następującej po wieczornej dawce cysteaminy (12,5-15 mg/kg) była znacząco podwyższona w porównaniu do zawartości cystyny w PMN 6 godzin po otrzymaniu tej samej dawki cysteaminy (<math>0,73 \pm 0,81</math> nmol vs <math>0,44 \pm 0,52</math> nmol cystyny/mg białka, <math>p=0,02</math>). Cysteamina stosowana co 6 godzin, w tym podczas nocy pozwalała na istotną statystycznie kontrolę poziomu cystyny w różnokształtnych jądrach leukocytów (PMN).</p>

Analiza efektywności klinicznej potwierdziła korzystne efekty kliniczne stosowania cysteaminy w trzech postaciach chemicznych: dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Należy podkreślić, iż oceniane postacie chemiczne leku były biorównoważne.

Zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą (przed i po przeszczepie nerki) prowadzi do obniżenia stężenia cystyny w leukocytach oraz zwiększenia klirensu kreatyniny co przyczynia się do opóźnienia niewydolności nerek oraz dysfunkcji innych organów.

Pacjenci po przeszczepie nerki leczeni długoterwale cysteaminą ( $\geq 8$  lat) osiągnęli wyższy wzrost oraz większą masę ciała w porównaniu do chorych z krótszym okresem leczenia ( $< 8$  lat).

Częstość występowania cukrzycy, zaburzeń układu oddechowego oraz zgonów wzrastała w okresie otrzymywania leczenia CYS.

U pacjentów z cystynozą nefropatyczną, którzy rozpoczęli leczenie CYS przed 2 r.ż. oraz z wysokim compliance w późniejszym wieku występowała niewydolność nerek. Ponadto, dzieci osiągały prawidłowy wzrost do 12 r.ż. oraz utrzymywały średni klirens kreatyniny na prawidłowym poziomie od 5 r.ż.

Obserwowano wyraźne zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u dzieci z cystynozą nefropatyczną już po 1 roku leczenia.

Obserwowano utrzymanie klirensu kreatyniny na dotychczasowym poziomie oraz większy wzrost u dzieci leczonych CYS przez okres około 3 lat.

Wczesne zastosowanie CYS (w pierwszych 3 tygodniach życia) zwiększa możliwość osiągnięcia wyższego wzrostu w przyszłości.

Zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań pozanerkowych w tym retinopatii, wpływa także na zmniejszenie zaburzeń połykania bez względu na wiek oraz może zapobiec późnym komplikacjom nieodpowiednio leczonej cystynozy, w tym zwapnieniom naczyń krwionośnych.

Przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa związanego z podawaniem CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą (przed i po przeszczepie nerki) wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych jest niska. W większości dotyczą one zaburzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności, biegunka, nieprzyjemny oddech, anoreksja), zaburzeń ogólnoustrojowych i są związane ze stanem po i w miejscu podania (letarg, gorączka), a także zaburzeniami ze strony układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia). Ponadto, zaobserwowano, iż najczęstszymi przyczynami rezygnacji z badania był brak stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W najbardziej aktualnym, dostępnym raporcie PSUR (obejmującym okres od 26 października 2006 roku do 23 października 2009 roku) odnotowano 2 przypadki zgonu jednak uznano je za niezwiązane z leczeniem. Z uwagi na fakt, iż odnotowano przypadki wystąpienia schorzenia podobnego do zespołu Ehlersa – Danlosa w obrębie łokci, zaleca się

zredukowanie dawki CYS w razie pojawienia się u pacjentów nietypowych zmian skórnych lub zmian w obrębie kości.

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych do 1.03.2010 r.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Cysteamine" [Mesh]	2270
2.	Cystagon	3159
3.	Mercaptamine	3170
4.	Cysteinamine	3172
5.	2-Aminoethanethiol	3214
6.	Beta-mercaptoethylamine	3306
7.	Becaptan	3163
8.	Cysteamine Bitartrate	3159
9.	Cysteamine Dihydrochloride	3159
10.	Cysteamine Tartrate (1:1)	1379
11.	Cysteamine Hydrochloride	3159
12.	Cysteamine Tartrate	3159
13.	Cysteamine Tosylate	3159
14.	Cysteamine Maleate (1:1)	31
15.	MErcaptoethylamine	3467
16.	35S-Labeled Cysteamine	3159
17.	Cysteamine Hydrobromide	3159
18.	1 amino 2 mercaptoethane	4
19.	2 aminothioethanol	1
20.	2 amino thioethanol	2
21.	2 mercapto ethylamine hydrochloride	5

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	2 mercaptoethylamine	1476
23.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	61
24.	Aminoethanethiol	128
25.	Beta mercapto ethylamine	5
26.	Beta mercaptoethylamine	3306
27.	Lambratene	1
28.	Mercaptamine	3162
29.	Mercaptoethanolamine	5
30.	Mercaptoethylamine hydrochloride	94
31.	Thio ethanolamine	264
32.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	3869
33.	"Cystinosis" [Mesh]	901
34.	Cystinosis	1087
35.	Cystinoses	1087
36.	Abderhalden Disease	12
37.	Cystine Storage Disease	1098
38.	Lignac Fanconi Syndrome	2183
39.	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	3125
40.	#32 OR #39	208

Data wyszukiwania: 23.02.2010

**Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane***

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Cysteamine)	27
2.	MeSH descriptor Cysteamine explode all trees	14



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Mercaptamine	2
4.	Cysteinamine	1
5.	Beta-Mercaptoethylamine	2
6.	Cysteamine Bitartate	3
7.	Cysteamine Hydrochloride	2
8.	Mercaptoethylamine	2
9.	Beta-Mercaptoethylamine	2
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	29
11.	Cystinosis	20
12.	MeSH descriptor Cystinosis explode all trees	12
13.	#11 OR #12	20
14.	#10 AND #13	12

Data wyszukiwania: 01.03.2010

**Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'cysteamine'/exp OR cysteamine	4468
2.	Cysteamine	2953
3.	Mercaptamine	3420
4.	Cysteinamine	4
5.	Mercamine	16
6.	2-aminoethanethiol	88
7.	Beta-mercaptoethylamine	73
8.	Becaptan	1
9.	Cystagon	70
10.	Cysteamine Bitartate	11

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	Cysteamine Hydrochloride	57
12.	MErcaptoethylamine	308
13.	2 aminoethanethiol	88
14.	2 mercaptoethyl ammonium chloride	1
15.	2 mercaptoethylamine	98
16.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	6
17.	Aminoethanethiol	142
18.	Beta mercapto ethylamine	2
19.	Beta mercaptoethylamine	73
20.	Lambratene	2
21.	Mercaptoethanolamine	7
22.	Mercaptoethylamine hydrochloride	10
23.	Wr 347	4
24.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4633
25.	'cystinosis'/exp OR cystinosis	1352
26.	Cystinosis	1352
27.	Cystinoses	2
28.	Cystine Storage Disease	16
29.	Lignac Fanconi Syndrome	2
30.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1360
31.	#24 AND #30	311

Data wyszukiwania: 01.03.2010

## 8.2. Aktualizacja strategii wyszukiwania publikacji od 01.03.2010r. do dnia wyszukiwania („present”)

Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystagon	3397
2.	Cysteamine	3397
3.	"Cysteamine"[Mesh]	2395
4.	Mercaptamine	3400
5.	Cysteinamine	3410
6.	Mercamine	3408
7.	2 Aminoethanethiol	3457
8.	beta Mercaptoethylamine	3546
9.	Cysteamine Bitartrate	3397
10.	Bitartrate, Cysteamine	3397
11.	Cysteamine Dihydrochloride	3397
12.	Dihydrochloride, Cysteamine	3397
13.	Cysteamine Tartrate (1:1)	1511
14.	Cysteamine Hydrochloride	3397
15.	Hydrochloride, Cysteamine	3397
16.	Cysteamine Tartrate	3397
17.	Tartrate, Cysteamine	3397
18.	Cysteamine Tosylate	3397
19.	Tosylate, Cysteamine	3397
20.	Cysteamine Maleate (1:1)	31
21.	Mercaptoethylamine	3725
22.	Cysteamine, 35S-Labeled	3397

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	35S-Labeled Cysteamine	3397
24.	Cysteamine, 35S Labeled	3397
25.	Cysteamine Hydrobromide	3397
26.	Hydrobromide, Cysteamine	3397
27.	1 amino 2 mercaptoethane	4
28.	2 amine thioethanol	1
29.	2 mercapto ethylamine hydrochloride	5
30.	2 mercaptoethyl ammonium chloride	0
31.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	64
32.	becaptan	3401
33.	beta mercapto ethylamine	5
34.	lambratene	1
35.	mercaptamine bitartrate	3397
36.	mercaptamine chloric acid	0
37.	mercaptamine tartrate	1
38.	Thio ethanolamine	270
39.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	4093
40.	cystinosis	1184
41.	cystinosis"[Mesh]	965
42.	abderhalden disease	13
43.	lignac fanconi syndrome	2427
44.	cystine storage disease	1195

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
45.	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	3450
46.	Search (#39) AND #45 Filters: Publication date from 2010/03/01	40

Data wyszukiwania: 04.07.2012

**Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(cystagon)	1
2.	MeSH descriptor Cysteamine explode all trees	14
3.	Mercaptamine	3
4.	Cysteamine	1
5.	Mercamine	0
6.	2 Aminoethanethiol	0
7.	beta Mercaptoethylamine	2
8.	Cysteamine Bitartrate	3
9.	Cysteamine Dihydrochloride	0
10.	Cysteamine Tartrate (1:1)	0
11.	Cysteamine Hydrochloride	3
12.	Cysteamine Tartrate	0
13.	Cysteamine Tosylate	0
14.	Cysteamine Tartrate	0
15.	Cysteamine Tosylate	0
16.	Cysteamine Maleate (1:1)	0
17.	Mercaptoethylamine	2
18.	35S-Labeled Cysteamine	0
19.	Cysteamine Hydrobromide	0
20.	1 amino 2 mercaptoethane	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	2 mercapto ethylamine hydrochloride	0
22.	2 mercaptoethyl ammonium chloride	0
23.	2 mercaptoethylamine	0
24.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	0
25.	becaptan	0
26.	beta mercapto ethylamine	0
27.	lambratene	0
28.	mercaptamine bitartrate	0
29.	mercaptamine chloric acid	0
30.	mercaptamine tartrate	0
31.	Thio ethanolamine	0
32.	thioethanolamine	0
33.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8 OR #11 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	22
34.	MeSH descriptor Cystinosis explode all trees	13
35.	cystinosis	20
36.	abderhalden disease	0
37.	lignac fanconi syndrome	2
38.	cystine storage disease	1
39.	34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	23
40.	(#33 AND #39)	7
41.	(#33 AND #39), from 2010 to 2012	0

Data wyszukiwania: 04.07.2012

**Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'cystagon'/syn AND [embase]/lim	3545
2.	'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	3545
3.	'mercaptamine'/syn AND [embase]/lim	3545
4.	cysteinamine AND [embase]/lim	1
5.	'mercamine'/syn AND [embase]/lim	3545
6.	2 AND 'aminoethanethiol'/syn AND [embase]/lim	3462
7.	beta AND 'mercaptoethylamine'/syn AND [embase]/lim	254
8.	'cysteamine'/syn AND 'bitartrate'/syn AND [embase]/lim	38
9.	bitartrate, AND 'cysteamine'/syn	27
10.	'cysteamine'/syn AND dihydrochloride AND [embase]/lim	9
11.	dihydrochloride, AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	9
12.	'cysteamine'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND [embase]/lim	242
13.	hydrochloride, AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	88
14.	'cysteamine'/syn AND 'tartrate'/syn AND [embase]/lim	38
15.	tartrate, AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	12
16.	'cysteamine'/syn AND tosylate AND [embase]/lim	0
17.	tosylate, AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	0
18.	'mercaptoethylamine'/syn AND [embase]/lim	3545
19.	cysteamine, AND '35s labeled' AND [embase]/lim	0
20.	'35s labeled' AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	0
21.	cysteamine, AND '35s'/syn AND labeled AND [embase]/lim	6
22.	hydrobromide, AND 'cysteamine'/syn AND [embase]/lim	11
23.	1 AND amino AND 2 AND mercaptoethane AND [embase]/lim	36

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	2 AND 'amine'/syn AND thioethanol AND [embase]/lim	1
25.	2 AND 'amine'/syn AND thioethanol AND [embase]/lim	2
26.	2 AND mercaptoethyl AND 'ammonium'/syn AND 'chloride'/syn AND [embase]/lim	5
27.	2 AND 'mercaptoethylamine'/syn AND [embase]/lim	3462
28.	2 AND 'mercaptoethylamine'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND [embase]/lim	239
29.	'becaptan'/syn AND [embase]/lim	3,545
30.	beta AND mercapto AND 'ethylamine'/syn AND [embase]/lim	2
31.	'lambratene'/syn AND [embase]/lim	3545
32.	'mercaptamine'/syn AND 'bitartrate'/syn AND [embase]/lim	38
33.	thio AND 'ethanolamine'/syn AND [embase]/lim	16
34.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3607
35.	'cystinosis'/syn	1178
36.	abderhalden AND 'disease'/syn AND [embase]/lim	58
37.	'cystine'/syn AND 'storage'/syn AND 'disease'/syn AND [embase]/lim	159
38.	lignac AND fanconi AND 'syndrome'/syn AND [embase]/lim	4
39.	#35 OR #36 OR #37 OR #38	1276
40.	#34 AND #39 AND [1-3-2010]/sd NOT [4-7-2012]/sd	92

Data wyszukiwania: 04.07.2012

**Tabela 93. Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Cysteamine	2
2.	Cystinosis	1
3.	#1 AND #2	1*



Data wyszukiwania: 04.07.2012

\*W wynikach wyszukiwania publikacji uwzględniono wyłącznie rekordy dla niezerowej liczby publikacji

### 8.3. Aktualizacja strategii wyszukiwania publikacji od 01.01.2012 r. do dnia wyszukiwania („present”)

Tabela 94. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystagon	4288
2.	Cysteamine	4288
3.	"Cysteamine"[Mesh]	3051
4.	Mercaptamine	4292
5.	Cysteinamine	4288
6.	Mercamine	4280
7.	2 Aminoethanethiol	4372
8.	beta Mercaptoethylamine	4369
9.	Cysteamine Bitartrate	4288
10.	Bitartrate, Cysteamine	4288
11.	Cysteamine Dihydrochloride	4288
12.	Dihydrochloride, Cysteamine	4288
13.	Cysteamine Tartrate (1:1)	1927
14.	Cysteamine Hydrochloride	4288
15.	Hydrochloride, Cysteamine	4288
16.	Cysteamine Tartrate	4288
17.	Tartrate, Cysteamine	4288
18.	Cysteamine Tosylate	4288
19.	Tosylate, Cysteamine	4288
20.	Cysteamine Maleate (1:1)	15

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	Mercaptoethylamine	4518
22.	Cysteamine, 35S-Labeled	4288
23.	35S-Labeled Cysteamine	4288
24.	Cysteamine, 35S Labeled	4288
25.	Cysteamine Hydrobromide	4288
26.	Hydrobromide, Cysteamine	4288
27.	1 amino 2 mercaptoethane	28
28.	2 amine thioethanol	1
29.	2 mercapto ethylamine hydrochloride	5
30.	2 mercaptoethyl ammonium chloride	1
31.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	90
32.	becaptan	4288
33.	beta mercapto ethylamine	5
34.	lambratene	1
35.	mercaptamine bitartrate	4288
36.	mercaptamine chloric acid	0
37.	mercaptamine tartrate	3
38.	Thio ethanolamine	287
39.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	4931
40.	cystinosis	1474
41.	cystinosis"[Mesh]	1178
42.	abderhalden disease	15

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
43.	lignac fanconi syndrome	3294
44.	cystine storage disease	1483
45.	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	4518
46.	#39 AND #45	371
47.	<b>#46 Filters: Publication date from 2012/01/01</b>	<b>133</b>

Data wyszukiwania: 19.03.2019

Tabela 95. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(cystagon)	3
2.	MeSH descriptor Cysteamine explode all trees	30
3.	cysteamine	58
4.	Mercaptamine	13
5.	Cysteamine	1
6.	Mercamine	0
7.	2 Aminoethanethiol	0
8.	beta Mercaptoethylamine	3
9.	Cysteamine Bitartrate	16
10.	Cysteamine Dihydrochloride	0
11.	Cysteamine Tartrate (1:1)	0
12.	Cysteamine Hydrochloride	5
13.	Cysteamine Tartrate	0
14.	Cysteamine Tosylate	0
15.	Tartrate, Cysteamine	0
16.	Tosylate, Cysteamine	0
17.	Cysteamine Maleate	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	Mercaptoethylamine	4
19.	35S-Labeled Cysteamine	0
20.	Cysteamine Hydrobromide	0
21.	1 amino 2 mercaptoethane	1
22.	2 mercapto ethylamine hydrochloride	0
23.	2 mercaptoethyl ammonium chloride	0
24.	2 mercaptoethylamine	1
25.	2 mercaptoethylamine hydrochloride	0
26.	becaptan	0
27.	beta mercapto ethylamine	0
28.	lambratene	0
29.	mercaptamine bitartrate	4
30.	mercaptamine chloric acid	0
31.	mercaptamine tartrate	0
32.	Thio ethanolamine	0
33.	thioethanolamine	0
34.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8 OR #11 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	62
35.	MeSH descriptor Cystinosis explode all trees	20
36.	cystinosis	34
37.	abderhalden disease	1
38.	lignac fanconi syndrome	1
39.	cystine storage disease	3
40.	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	38

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
41.	#34 AND #40	25
42.	#41, from 2012 to 2019	13

Data wyszukiwania: 19.03.2019

Tabela 96. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'cysteamine'/exp OR cysteamine	6242
2.	cysteamine	4283
3.	mercaptamine	4822
4.	cysteinamine	13
5.	mercamine	20
6.	'2 aminoethanethiol'	137
7.	'beta mercaptoethylamine'	107
8.	becaptan	3
9.	cystagon	134
10.	cysteamine AND bitartate	0
11.	'cysteamine bitartate'	0
12.	cysteamine AND hydrochloride	143
13.	'cysteamine hydrochloride'	108
14.	mercaptoethylamine	421
15.	'2 mercaptoethyl ammonium chloride'	2
16.	'2 mercaptoethylamine'	134
17.	'2 mercaptoethylamine hydrochloride'	8
18.	aminoethanethiol	210
19.	'beta mercapto ethylamine'	7
20.	'beta mercaptoethylamine'	107

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	lambratene	3
22.	mercaptoethanolamine	6
23.	'mercaptoethylamine hydrochloride'	15
24.	'wr 347'	4
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8 OR #11 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6459
26.	'cystinosis'/exp OR cystinosis	2125
27.	cystinosis	2125
28.	cystinoses	2
29.	'cystine storage disease'	17
30.	'lignac fanconi syndrome'	2
31.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2133
32.	#25 AND #31	643
33.	#25 AND #32 AND [1-1-2012]/sd	262

Data wyszukiwania: 19.03.2019

Tabela 97. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Cystagon OR cysteamine	28

Data wyszukiwania: 19.03.2019

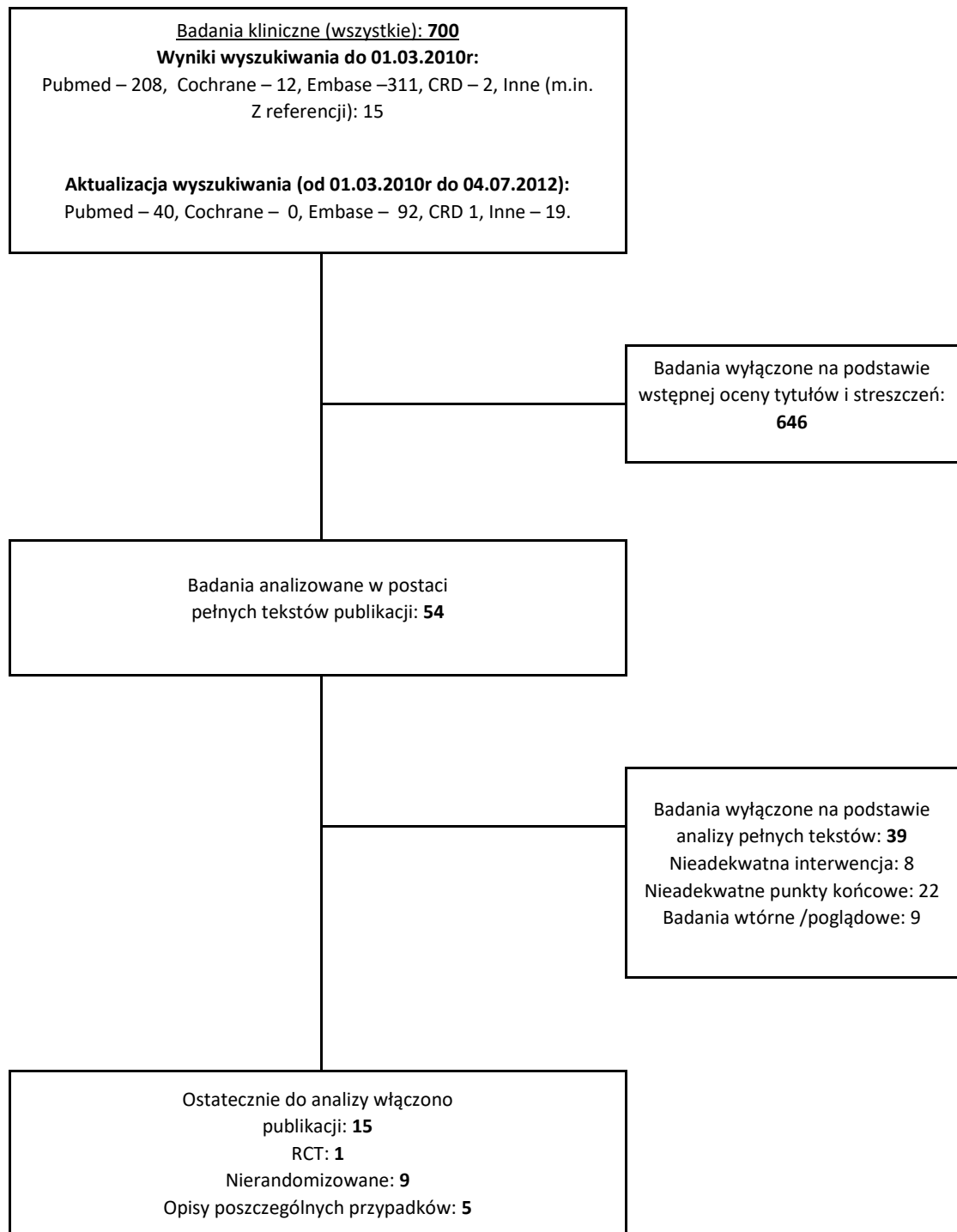
Tabela 98. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialregister.eu*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	cystagon OR cysteamine	11

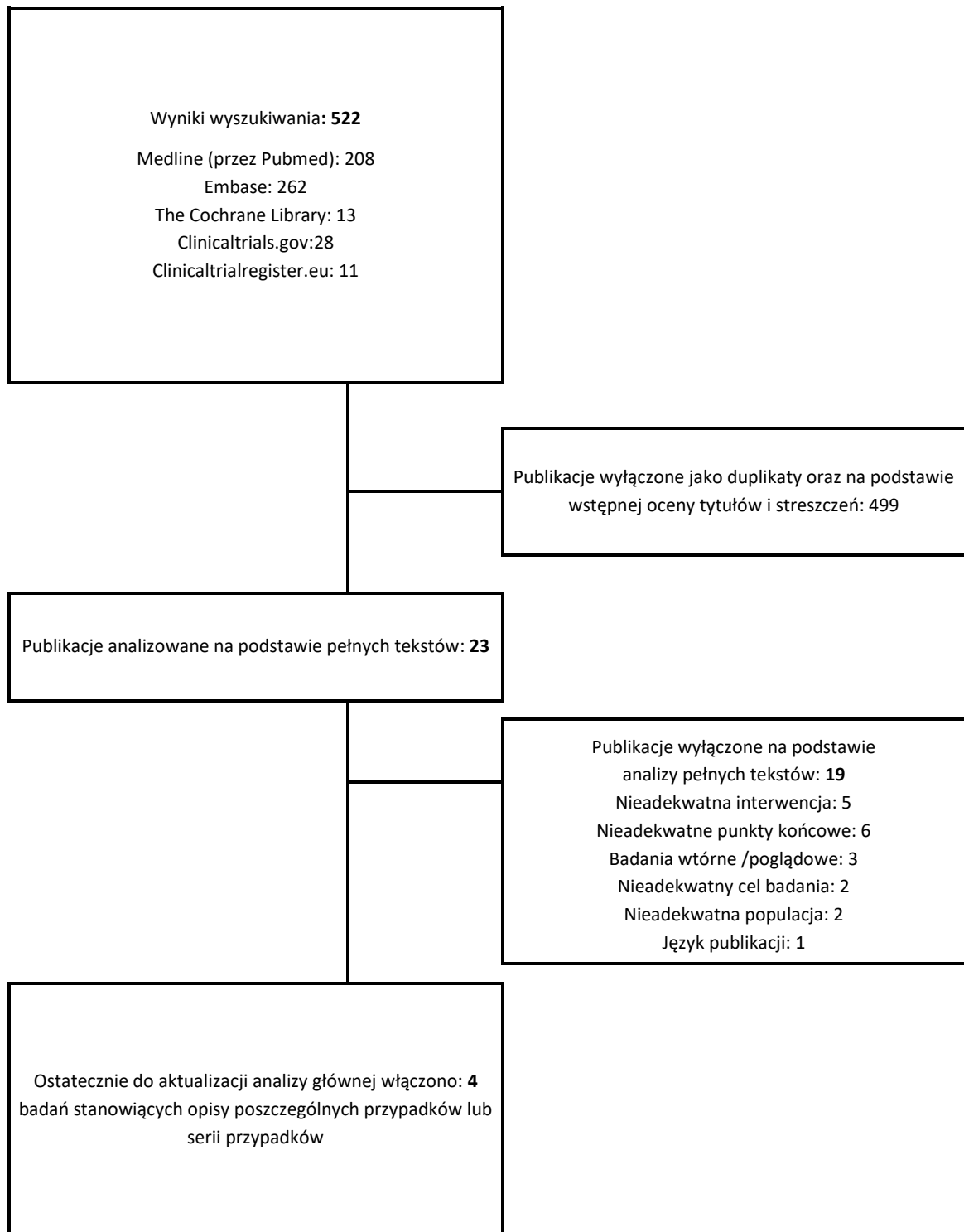
Data wyszukiwania: 19.03.2019

## 8.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji wg PICO (zgodnie z QUOROM) na podstawie wyszukiwania przeprowadzonego w 2010 r. oraz aktualizacji wyszukiwania w 2012 r.



Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) na podstawie aktualizacji wyszukiwania w 2019 r.



## 8.5. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....



<b>Badanie:..... Wynik oceny w skali Cochrane Collaboration:..... Podtyp AOTMiT:.....</b>		
<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Punkty końcowe</b>

<b>Parametry (wyjściowo)</b>	<b>Grupa interwencyjna</b>	<b>Grupa kontrolna</b>	<b>Grupa interwencyjna</b>	<b>Grupa kontrolna</b>
------------------------------	----------------------------	------------------------	----------------------------	------------------------

---

### **8.5.2. 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:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

## 9. PIŚMIENNICTWO

### 9.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. 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.).
3. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2008.
5. Borowiack M., Chmiel M., Czarny-Ozga I., Pieniążek I., Połdiak J., Szczerbińska A., Walczak J., Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystagon w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. 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.
8. Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTMiT 2018.
9. Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0)
10. Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Opinia nr 47/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
11. Projekt programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” – zgodny z wcześniej obowiązującym (do 31 maja 2018 roku)
12. Newcastle - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES.
13. 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.
14. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
15. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*.

### 9.2. Przeglądy systematyczne

1. Medic, G., van der Weijden, M., Karabis, A., & Hemels, M. (2017). A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. *Current Medical Research and Opinion*, 33(11), 2065–2076.

## 9.3. Analiza główna

### 9.3.1. Randomizowane badanie kliniczne

1. Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne – Clark 1992. Publikacja występuje jedynie w postaci abstraktu, który został udostępniony przez firmę *Recordati Polska sp. z o.o.*

Z uwagi na fakt, że było to jedyne badanie randomizowane oceniające skuteczność preparatów cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej zdecydowano się uwzględnić je w analizie głównej niniejszego raportu, pomimo braku możliwości oceny wiarygodności niniejszej próby klinicznej.

### 9.3.2. Badania nierandomizowane

1. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. *N Engl J Med.* 1987 Apr 16;316(16):971-7.
2. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med.* 1993 Apr 22;328(16):1157-62.
3. Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA.* 1993 Nov 10;270(18):2200-4.
4. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Nov;80(11):3257-61.
5. van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Nephrol.* 1995 Dec;9(6):685-9.
6. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007 Aug 21;147(4):242-50.
7. Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c12-c18.
8. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F: Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010;25: 2459-2467.
9. Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moysse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A: Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81:179-189.

### 9.3.3. Opis poszczególnych przypadków (case reports)

1. Proesmans W, Baten E, Hoogmartens J, Bruyneel P. Nephropathic cystinosis: effect of long-term cysteamine therapy. *Clin Nephrol.* 1987 Jun;27(6):309-12.
2. Reznik v., Adamson M., Raymond D., Adelman J. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *The journal of Pediatrics* 1991, vol 119, nr 3.
3. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, Gahl WA. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr.* 2004 Oct;145(4):555-60.
4. Da Silva V.A, Zurbrugg R.P, Lavanchy P. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *New England Journal of Medicine* (1985) 313:23 (1460-1463).
5. Midgley JP, El-Kares R, Mathieu F, Goodyer P: Natural history of adolescent-onset cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1335-1337.
6. Klusmann, M., van't Hoff, W., Monsell, F., & Offiah, A. C. (2013). Progressive destructive bone changes in patients with cystinosis. *Skeletal Radiology*, 43(3), 387–391.
7. Sfaihi L., Aloulou H., Ben Amor S., Kamoun T., Hachicha M. Nephropathic infantile form of cystinosis about one case. *Fetal and Pediatric Pathology* (2013) 32:1 (66-70). Date of Publication: February 2013
8. Sadek S.A., El-Tantawy A., Nasr M. Infantile nephropathic cystinosis: Case series and review of literature. *Kuwait Medical Journal* (2013) 45:1 (55-59). Date of Publication: March 2013

9. Eroglu, F. K., Besbas, N., Ozaltin, F., Topaloglu, R., & Ozen, S. (2015). Lupus in a patient with cystinosis: is it drug induced? *Lupus*, 24(13), 1452–1454.

#### 9.4. Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
2. 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cystagon®.
4. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
5. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
6. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
7. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
8. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
9. <http://www.vigiaccess.org>
10. PSUR, Periodic Update Report za okres 26. 10. 2006– 26. 10. 2009 roku dla preparatu CYSTAGON®. Materiały od firmy zlecającej Recordati Polska sp. Z o.o.
11. Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, Lilien MR, McKiernan J, Nobili F, Schneider JA, Skovby F, van d, Van't H, Levtschenko EN: Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr* 2011;159:1004-1011.

#### 9.5. Publikacje oraz dokumenty wykorzystane w dyskusji

1. Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTMiT 2018.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0)
3. Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Opinia nr 47/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
4. 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 Jun;113(6):1002-9
5. Sonies BC, Almajid P, Kleta R, Bernardini I, Gahl WA. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005 May;84(3):137-46.
6. Ueda M., Brien K., Rosing D., Ling A., Kleta R. Coronary Artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1, 555-562.
7. Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA, Kaskel F, Schneider JA, Barshop BA. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr*. 2010 Jan;156(1):71-75.e1-3.
8. Dohil R, Gangoiti JA, Cabrera BL, Fidler M, Schneider JA, Barshop BA. Long-Term Treatment of Cystinosis in Children with Twice-Daily Cysteamine. *J Pediatr*. 2010 Feb 4.
9. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschenes G, Cornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S, Bagger MJ, Rioux P: A Randomized Controlled Crossover Trial with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate in Nephropathic Cystinosis: Effectiveness on White Blood Cell Cystine Levels and Comparison of Safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010.

10. Langman CB, et al., Quality of Life is Improved and Kidney Function Preserved in Patients with Nephropathic Cystinosis Treated for 2 Years with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate, *The Journal of Pediatrics*, Vol. 165, No. 3, September 2014
11. Levtchenko EN, van Dael CM, de Graaf-Hess AC, Wilmer MJ, van den Heuvel LP, Monnens LA, Blom HJ. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jan;21(1):110-3. Epub 2005 Oct 27.

## 9.6. Badania wyłączone z analizy głównej

### 9.6.1. Badania wtórne, artykuły poglądowe, listy i komentarze

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):111-21.
2. Gahl WA. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr*. 2003 Dec;162 Suppl 1:S38-41.
3. Gahl W.A. Thoene J.G. Schneider J.A. O'Regan S. Kaiser-Kupfer M.I. Kuwabara. Cystinosis: Progress in a prototypic disease. *Annals of Internal Medicine* (1988) 109:7 (557-569).
4. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, Thoene JG, Noonan PK, Berry KA. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inher Metab Dis*. 1995;18(4):387-97
5. Fischbach H. Terzic J. Cavalier A. Mambrini P. Geisert J. Renal stones in nephropathic cystinosis treated with phosphocysteamine. *Pediatric Nephrology* (1997) 11:6 (787-788)
6. Kernland K, Lüthy CM, Wermuth B, Bianchetti MG. Effectiveness of cysteamine and mesna in decreasing intracellular cystine content in cystinosis. *Nephron*. 1996;74(1):250.
7. Stephanie Cherqui. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney International* (2012) 8 1, 127 – 129. doi: 10.1038/ki.2011.301.
8. Paul Goodyer. The History of Cystinosis: Lessons for Clinical Management. *International Journal of Nephrology* Volume 2011 (2011), Article ID 929456, 6 pages.
9. William A Gahl, Galina Nesterova. Cystinosis – The Post-transplant Era. *European Nephrology*, 2010;4:55–61.
10. Ariceta, G., Camacho, J. A., Fernández-Obispo, M., Fernández-Polo, A., Gamez, J., García-Villoria, J. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrología* 2015(English Edition), 35(3), 304–321.
11. Ariceta, G., Giordano, V., & Santos, F. (2017). Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatric Nephrology*. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):571-578.
12. Ariceta, G., Lara, E., Camacho, J. A., Oppenheimer, F., Vara, J., Santos, F., ... Jimenez del Cerro, L. A. (2014). Cysteamine (Cystagon(R)) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(3), 475–480

### 9.6.2. Nieadekwatna interwencja, brak informacji na temat częstości podania cysteaminy

1. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr*. 2003 Aug;143(2):224-30.
2. Van 't Hoff W.G. Baker T. Dalton R.N. Duke L.C. Smith S.P. Chantler C. Haycock G.B. Effects of oral phosphocysteamine and rectal cysteamine in cystinosis. *Archives of Disease in Childhood* (1991) 66:12 (1434-1437)
3. Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 May;20(3):436-42.
4. Vester U. Schubert M. Offner G. Brodehl J. Distal myopathy in nephropathic cystinosis. *Pediatric Nephrology* (2000) 14:1 (36-38)
5. Bendel-Stenzel MR, Steinke J, Dohil R, Kim Y. Intravenous delivery of cysteamine for the treatment of cystinosis: association with hepatotoxicity. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):311-5.
6. Gahl WA, Ingelfinger J, Mohan P, Bernardini I, Hyman PE, Tangerman A. Intravenous cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Pediatr Res*. 1995 Oct;38(4):579-84.
7. Corden BJ, Schulman JD, Schneider JA, Thoene JG. Adverse reactions to oral cysteamine use in nephropathic

- cystinosis. *Dev Pharmacol Ther.* 1981;3(1):25-30.
8. Yudkoff M, Foreman JW, Segal S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1981 Jan 15;304 (3):141-5.
  9. Dongo E., Magyar M., Aradi G., Szocs I., Csillik A., Resch M., Rimely E., Varallyay G., Bereczki D., Vastagh I. Neurological complications of nephropathic cystinosis in a young female adult-Case report. *European Journal of Neurology* (2015) 22 SUPPL. 1 (552). Date of Publication: June 2015
  10. Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr.* 2014 Apr;66(2):123-30.
  11. Sikora P., Bienias B., Majewski M., Borzecka H., Wieczorkiewicz-Plaza A., Zajackowska M. Nephropathic cystinosis- A single pediatric center experience. *Pediatric Nephrology* (2014) 29:9 (1827). Date of Publication: September 2014
  12. Ahlenstiel-Grunow, T., Kanzelmeyer, N. K., Froede, K., Kreuzer, M., Drube, J., Lerch, C., & Pape, L. (2016). Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatric Nephrology*, 32(1), 91–97.
  13. Manel Jellouli, Meriem Ferjani, Kamel Abidi, Chokri Zarrouk, Jaouida Abdelmoula, Tahar Gargah, Infantile Cystinosis: From Dialysis to Renal Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(5):1180-1183.

### 9.6.3. Nieadekwatne punkty końcowe (biochemia, farmakokinetyka) lub brak danych umożliwiających ocenę

1. Berger JR, Dillon DA, Young BA, Goldstein SJ, Nelson P. Cystinosis of the brain and spinal cord with associated vasculopathy. *J Neurol Sci.* 2009 Sep 15; 284 (1-2):182-5.
2. Sonies BC, Ekman EF, Andersson HC, Adamson MD, Kaler SG, Markello TC, Gahl WA. Swallowing dysfunction in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1990 Aug 30; 323 (9):565-70.
3. Almond PS, Matas AJ, Nakhleh RE, Morel P, Troppmann C, Najarian JS, Chavers B. Renal transplantation for infantile cystinosis: long-term follow-up. *J Pediatr Surg.* 1993 Feb; 28 (2):232-8.
4. Dohil R, Fidler M, Barshop BA, Gangoiti J, Deutsch R, Martin M, Schneider JA. Understanding intestinal cysteamine bitartrate absorption. *J Pediatr.* 2006 Jun; 148 (6):764-9.
5. Bergonzi E, Herren A, Lavanchy P. Treatment of cystinosis with cysteamine. A pilot study determining dose and form of application. *Helvetica Paediatrica Acta* (1981) 36:5 (437-43).
6. Besouw M, Blom H, Tangerman A, de Graaf-Hess A, Levchenko E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* (2007) 91:3 (228-233).
7. Krischock L et al. Drug-induced lupus and antiphospholipid syndrome associated with cysteamine therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2009) 24:6 (1997-1999).
8. Geelen JM, Monnens LA, Levchenko EN. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Oct; 17 (10):1766-70.
9. Smolin L.A. Clark K.F. Thoene J.G. Gahl W.A. Schneider J.A. A comparison of the effectiveness of cysteamine and phosphocysteamine in elevating plasma cysteamine concentration and decreasing leukocyte free cystine in nephropathic cystinosis. *Pediatric Research* (1988) 23:6 (616-620).
10. Gahl W., Dalakas M., Chen k., Pezeshkpour G. Myopathy and cystine storage in muscles in patient with nephropathic cystinosis. *The New England Journal of Medicine* 1988, vol. 319, nr. 22.
11. Gahl WA, Schneider JA, Schulman JD, Thoene JG, Reed GF. Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. *Pediatr Nephrol.* 1990 Mar;4 (2):129-35.
12. Gahl WA, Charnas L, Markello TC, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metab Biol.* 1992 Dec;48 (3):275-85.
13. Broyer M, Tête MJ, Guest G, Berthélémy JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19 (1):65-75.
14. Strife CF, Strife JL, Wacksman J. Acquired structural genitourinary abnormalities contributing to deterioration of renal function in older patients with nephropathic cystinosis. *Pediatrics.* 1991 Dec; 88 (6):1238-41.
15. Charnas L.R. et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Annals of Neurology* (1994) 35:2 (181-188)
16. Kastrop O. Koeppen S. Schwechheimer K. Keidel M. Diener H.C. Myopathy in two siblings with nephropathic cystinosis. *European Journal of Neurology* (1998) 5:6 (609-612).



17. Müller M, Baumeier A, Ringelstein EB, Husstedt IW. Long-term tracking of neurological complications of encephalopathy and myopathy in a patient with nephropathic cystinosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2008 Jul 18; 2: 235.
18. Levtschenko E.N. van Dael C.M. de Graaf-Hess A.C. Wilmer M.J.G. van den Heuvel L.P. Monnens L.A. Blom H.J. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatric Nephrology* (2006) 21:1 (110-113).
19. 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 May-Jun; 40 (3):142-6.
20. Elenberg E., Norling L., Kleinman R. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1998, 12: 365-370.
21. Bouazza N, Treluyer JM, Ottolenghi C, Urien S, Deschenes G, Ricquier D, Niaudet P, Chadefaux-Vekemans B: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine in nephropathic cystinosis patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:86.
22. Martine Besouw, Elena Levtschenko. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatric Nephrology* Volume 26, Number 4 (2011), 639-640, DOI: 10.1007/s00467-010-1680-1.
23. Medic, G., van der Weijden, M., Karabis, A., & Hemels, M. (2017). A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. *Current Medical Research and Opinion*, 33(11), 2065–2076.
24. Beinart, N., Hackett, R. A., Graham, C. D., Weinman, J., & Ostermann, M. (2015). Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Renal Failure*, 37(5), 835–839.
25. Dohil, R., & Rioux, P. (2013). Pharmacokinetic Studies of Cysteamine Bitartrate Delayed-Release. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2(2), 178–185.
26. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jun;30(6):945-51.
27. Pache de Faria Guimaraes, L., Seguro, A. C., Shimizu, M. H. M., Lopes Neri, L. A., Sumita, N. M., de Bragança, A. C., Vaisbich, M. H. N-acetyl-cysteine is associated to renal function improvement in patients with nephropathic cystinosis. *Pediatric Nephrology* 2013.
28. Ariceta G., Lara E., Camacho J.A., Oppenheimer F., Vara J., Santos F., Muñoz M.A., Gil M., Cantarell C. Cystagon® adherence in patients with cystinosis: Determinant factors and age effect. *Pediatric Nephrology* (2013) 28:8 (1627). Date of Publication: August 2013.

#### 9.6.4. Nieadekwatny cel badania

1. Langman, C. B., Greenbaum, L. A., Grimm, P., Sarwal, M., Niaudet, P., Deschenes, G., et all (2014). Quality of Life is Improved and Kidney Function Preserved in Patients with Nephropathic Cystinosis Treated for 2 Years with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate. *The Journal of Pediatrics*, 165(3), 528–533.e1.
2. Gaillard S., Roche L., Kassai B., Deschenes G., Morin D., Acquaviva Bourdain C., Bertholet-Thomas A., Cochat P. A French cohort of patients with cystinosis: Variability in the compliance to two formulations of cysteamine, use of electronic monitoring devices. *Pediatric Nephrology* (2016) 31:10 (1749). Date of Publication: 1 Oct 2016.

#### 9.6.5. Nieadekwatna populacja

1. Devereux, G., Steele, S., Griffiths, K., Devlin, E., Fraser-Pitt, D., Cotton, S., et all. (2016). An Open-Label Investigation of the Pharmacokinetics and Tolerability of Oral Cysteamine in Adults with Cystic Fibrosis. *Clinical Drug Investigation*, 36(8), 605–612.
2. Moon Bae Ahn, MD, Sung Eun Kim, MD, Won Kyoung Cho, MD, PhD, Min Ho Jung, MD, PhD, Byung Kyu Suh, MD, PhD. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2016;21(3): 174-178

#### 9.6.6. Język publikacji

1. Krall P, Nualart D, Grandy J. [Nephropathic cystinosis: report of one case]. *Rev Med Chil*. 2018 Jan;146(1):111-115

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS) ....	16
Tabela 2. Charakterystyka badania <i>Clark 1992</i> .....	23
Tabela 3. Charakterystyka badania <i>Gahl 1987</i> .....	24
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Gahl 1987</i> ) .....	25
Tabela 5. Charakterystyka interwencji ( <i>Gahl 1987</i> ) .....	26
Tabela 6. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>Gahl 1987</i> ).....	26
Tabela 7. Klirens kreatyniny u pacjentów z grupy CYS i z grupy kontrolnej ( <i>Gahl 1987</i> ) .....	27
Tabela 8. Charakterystyka badania <i>Markello 1993</i> .....	27
Tabela 9. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Markello 1993</i> ).....	28
Tabela 10. Charakterystyka interwencji ( <i>Markello 1993</i> ).....	29
Tabela 11. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>Markello 1993</i> ) .....	29
Tabela 12. Średni wiek pacjenta, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość 0 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ( <i>Markello 1993</i> ) .....	30
Tabela 13. Charakterystyka badania <i>Theodoropoulos 1993</i> .....	30
Tabela 14. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Theodoropoulos 1993</i> ).....	32
Tabela 15. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>Theodoropoulos 1993</i> ).....	36
Tabela 16. Pozanerkowe objawy kliniczne choroby występujące u pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia cysteaminą ( <i>Theodoropoulos 1993</i> ) .....	38
Tabela 17. Charakterystyka badania <i>Kimonis 1995</i> .....	39
Tabela 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Kimonis 1995</i> ) .....	39
Tabela 19. Charakterystyka interwencji ( <i>Kimonis 1995</i> ) .....	41
Tabela 20. Wskaźnik z-score dla wzrostu u pacjentów leczonych cysteaminą ( <i>Kimonis 1995</i> ) .....	41
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>van't Hoff 1995</i> .....	41
Tabela 22. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>van't Hoff 1995</i> ) .....	42
Tabela 23. Charakterystyka interwencji ( <i>van't Hoff 1995</i> ) .....	44
Tabela 24. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>van't Hoff 1995</i> ) .....	44
Tabela 25. Charakterystyka badania <i>Gahl 2007</i> .....	45
Tabela 26. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Gahl 2007</i> ) .....	46
Tabela 27. Charakterystyka pacjentów leczonych długotrwale cysteaminą ( <i>Gahl 2007</i> ) .....	47
Tabela 28. Charakterystyka interwencji ( <i>Gahl 2007</i> ) .....	48
Tabela 29. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>Gahl 2007</i> ).....	48
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>Vaisbich 2010</i> .....	48
Tabela 31. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Vaisbich 2010</i> ).....	49
Tabela 32. Efektywność kliniczna cysteaminy ( <i>Vaisbich 2010</i> ) .....	50
Tabela 33. Charakterystyka badania <i>Greco 2010</i> .....	51
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Greco 2010</i> ).....	51
Tabela 35. Charakterystyka interwencji ( <i>Greco 2010</i> ) .....	53
Tabela 36. Skuteczność kliniczna ( <i>Greco 2010</i> ) .....	53
Tabela 37. Powikłania pozanerkowe ( <i>Greco 2010</i> ) .....	53

Tabela 38. Charakterystyka badania <i>Brodin-Sartorius 2011</i> .....	54
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu <i>Brodin-Sartorius 2011</i> .....	55
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów, których leczono cysteaminą <i>Brodin-Sartorius 2011</i> .....	56
Tabela 41. Skuteczność kliniczna ( <i>Brodin-Sartorius 2011</i> ).....	57
Tabela 42. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Proesmans 1987</i> ).....	59
Tabela 43. Efektywność kliniczna ( <i>Proesmans 1987</i> ).....	60
Tabela 44. Charakterystyki trzech pacjentów opisanych w badaniu ( <i>Reznik 1991</i> ).....	60
Tabela 45. Efektywność kliniczna ( <i>Reznik 1991</i> ).....	61
Tabela 46. Zmiany analizowanych parametrów w czasie – pacjent 1 ( <i>Kleta 2004</i> ).....	62
Tabela 47. Zmiany analizowanych parametrów w czasie – pacjent 2 ( <i>Kleta 2004</i> ).....	63
Tabela 48. Opis przypadku ( <i>DaSilva 1985</i> ).....	64
Tabela 49. Opis przypadku ( <i>Midley 2011</i> ).....	64
Tabela 50. Działania niepożądane uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystagon® [ChPL].....	67
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Cystagon® wg WHO.....	70
Tabela 52. Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Cystagon® w zależności od płci.....	71
Tabela 53. Charakterystyka badania <i>Besouw 2011</i> .....	72
Tabela 54. Opis przypadku ( <i>Besouw 2011</i> ).....	72
Tabela 55. Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją SOC ( <i>System Organ Class</i> ).....	73
Tabela 56. Randomizowane badania włączone do analizy - podsumowanie.....	76
Tabela 57. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE ( <i>Clark 1992</i> ).....	76
Tabela 58. Zestawienie nierandomizowanych badań włączonych do analizy – podsumowanie.....	77
Tabela 59. Opis przypadków – podsumowanie.....	82
Tabela 60. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań nierandomizowanych ( <i>Gahl 1987</i> ).....	83
Tabela 61. Charakterystyka badania <i>Tsilou 2006</i> .....	94
Tabela 62. Częstość występowania retinopatii w zależności od czasu terapii cysteaminą oraz od okresu bez leczenia ( <i>Tsilou 2006</i> ).....	95
Tabela 63. Charakterystyka badania <i>Sonies 2005</i> .....	95
Tabela 64. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Sonies 2005</i> ).....	96
Tabela 65. Zaburzenia połykania ( <i>Sonies 2005</i> ).....	97
Tabela 66. Charakterystyka badania <i>Ueda 2006</i> .....	97
Tabela 67. Charakterystyka cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów w poszczególnych grupach ( <i>Ueda 2006</i> ) ..	97
Tabela 68. Charakterystyka badania <i>Dohil 2010 (a)</i> .....	98
Tabela 69. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Dohil 2010 a</i> ).....	99
Tabela 70. Charakterystyka interwencji ( <i>Dohil 2010 a</i> ).....	100
Tabela 71. Tygodniowy poziom cystyny w leukocytach w I oraz III okresie ( <i>Dohil 2010 a</i> )*.....	100
Tabela 72. Zdarzenia niepożądane ( <i>Dohil 2010 a</i> ).....	101
Tabela 73. Charakterystyka badania <i>Dohil 2010 (b)</i> .....	101
Tabela 74. Charakterystyka interwencji ( <i>van't Hoff 1995</i> ).....	102
Tabela 75. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ( <i>Dohil 2010 b</i> ).....	103

Tabela 76. Wartości parametrów biochemicznych (poziom kreatyniny, współczynnik GFR) oraz wzrost u pacjentów przedoraz po leczeniu EC - cysteamina (Dohil 2010 b) .....	104
Tabela 77. Charakterystyka badania Langman 2012.....	104
Tabela 78. Charakterystyka interwencji/populacji (Langman 2012) .....	105
Tabela 79. Efektywność kliniczna cysteaminy (Langman 2012) .....	105
Tabela 80. Charakterystyka badania Langman 2014 .....	106
Tabela 81. Charakterystyka interwencji/populacji (Langman 2014) .....	106
Tabela 82. Efektywność kliniczna cysteaminy (Langman 2014) .....	107
Tabela 83. Charakterystyka badania Levtchenko 2006.....	107
Tabela 84. Charakterystyka interwencji (Levtchenko 2006) .....	108
Tabela 85. Charakterystyka interwencji (Levtchenko 2006) .....	108
Tabela 86. Efektywność kliniczna (Levtchenko 2006) .....	109
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	111
Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	112
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	113
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	115
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	117
Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	119
Tabela 93. Strategia wyszukiwania w bazie CRD.....	120
Tabela 94. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	121
Tabela 95. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	123
Tabela 96. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	125
Tabela 97. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov.....	126
Tabela 98. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialregister.eu .....	126

## 11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji wg PICO (zgodnie z QUOROM) na podstawie wyszukiwania przeprowadzonego w 2010 r. oraz aktualizacji wyszukiwania w 2012 r. ....	127
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) na podstawie aktualizacji wyszukiwania w 2019 r. ....	128