

INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego **Cystagon®**
w leczeniu cystynozy
nefropatycznej w postaci
wczesnodziecięcej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Spis Treści	1
Indeks skrótów.....	4
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
2.1. Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2. Etiologia i patogenezę	8
2.3. Epidemiologia.....	9
2.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
2.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cystagon®	11
2.3.3. Populacja, w której produkt Cystagon® jest obecnie stosowany	11
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny	12
2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.6. Jakość życia	13
2.7. Aktualne postępowanie medyczne	13
2.8. Chemiczne postacie cysteaminy	15
3. Interwencja.....	16
3.1. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji.....	19
3.2. Decyzje refundacyjne	20
3.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	20
3.4. Interwencja alternatywna	21
4. Wyniki zdrowotne.....	23
4.1. Analizowane surogaty	23
4.2. Typ badania.....	24
5. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	25
6. Piśmiennictwo	26
7. Spis Tabel	31

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2010 ROKU

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2012 ROKU

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY W 2019 ROKU

Magdalena Kaczanowska	<ul style="list-style-type: none">▪ Koncepcja analizy▪ Kontrola merytoryczna▪ Streszczenie i wnioski▪ Dyskusja i ograniczenia
Julianna Połdiak	<ul style="list-style-type: none">▪ Opis problemu zdrowotnego▪ Przegląd badań epidemiologicznych▪ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji▪ Charakterystyka interwencji i komparatorów
Izabela Pieniążek	<ul style="list-style-type: none">▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac
Jacek Walczak	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

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

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

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

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

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cystagon®. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest cystamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy, zaś wnioskowanym wskazaniem jest leczenie pacjentów z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną.

Ponadto, niniejsza analiza ma na celu wykazanie porównywalnej efektywności klinicznej dwuwinianu merkaptaminy z chlorowodorkiem cysteaminy oraz fosfocysteaminą w leczeniu cystynozy nefropatycznej przy założeniu, iż oceniane postacie leku są biorównoważne.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną, a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Cystagon®)

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [78], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [79,80] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia hiperamonemii w przebiegu kwasicy: izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

2. POPULACJA

Populację docelową w przeglądzie stanowią pacjenci z wczesno-dziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Populacja docelowa w przeglądzie jest zgodna z populacją zdefiniowaną w ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparat Cystagon® jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów, u których występuje cystynoza nefropatyczna (nerkowa) [1].

2.1. Definicja problemu zdrowotnego

Cystynoza nefropatyczna jest rzadką chorobą dziedziczną należącą do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD - z ang. lizosomal storage disease). Cystynoza polega na nieprawidłowym metabolizmie cystyny spowodowanym zaburzeniami funkcjonowania systemu odpowiedzialnego za jej transport poza lizosomy, co prowadzi do gromadzenia się tego aminokwasu w komórkach [1,2,3].

Cystynoza może występować w dwóch postaciach: nerkowej (nefropatycznej) oraz późnej (pozanerkowej), w której nie dochodzi do uszkodzenia nerek. Wyróżniamy dwie formy cystynozy nerkowej:

- wczesno-dziecięcą (*infantile*), która uważana jest za najczęściej występującą (około 95% przypadków) o najcięższym przebiegu. Pierwsze objawy pojawiają się już kilka miesięcy po urodzeniu. Przy braku leczenia progresja choroby prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek pomiędzy 8 a 12 rokiem życia. Poza objawami ze strony nerek współistnieje często dysfunkcja innych organów (m. in. oczy, tarczyca, trzustka, wątroba, płuca oraz centralny układ nerwowy);
- późna (*adult*), która występuje rzadziej i charakteryzuje się znacznie wolniejszą progresją choroby. Pacjenci z tą postacią choroby zazwyczaj zachowują prawidłową funkcję nerek do 2 – 3 dekady życia, a stopień upośledzenia ich wzrostu jest niewielki [1].

2.2. Etiologia i patogenez

Cystynozę wywołują mutacje bi-alleliczne w genie CTNS. Kodujące cystynozynę, która jest lizosomalnym ko-transporterem cystynowo-protonowym. W konsekwencji cystyna gromadzi się w lizosomach dotkniętych komórek i tworzy kryształy o niskim pH lizosomalnym [81].

Najczęściej wykrywaną mutacją patogenną jest delecja 57-kb obecna w prawie 50% zmutowanych alleli CTNS pacjentów pochodzenia północnoeuropejskiego i północnoamerykańskiego [18, 19]; jednak poza tym rozkładem geograficznym mutacja jest prawie całkowicie nieobecna, zwłaszcza na Bliskim Wschodzie [82].

Niemowlęca postać nefropatyczna jest najczęstszą (95%) i najcięższą postacią cystynozy. Fenotyp nerkowy składa się z zespołu nerki Fanconiego i kolejno postępującej utraty funkcji kłębuszkowej prowadzącej do końcowej niewydolności nerek [81,83,84].

Bezobjawowa aminoaciduria jest pierwszym objawem zespołu nerkowego Fanconiego u ludzi [85,86], przy czym straty aminokwasów w moczu są 6 do 16 razy większe niż w normalnej ilości [87]. Wcześniejsza utrata ekspresji szczytowych receptorów kanalików proksymalnych megaliny/kubiliny i SGLT-2 oraz transporterów NaPi-IIa poprzedzających atrofię komórek w modelu cystynozy u dzieci, stanowi wyjaśnienie wczesnego białkomoczu, glukozurii i fosfaturii [88,89].

W wieku od 6 do 12 miesięcy selektywna dysfunkcja kanalików proksymalnych przekształca się w pełnowymiarowy zespół nerki Fanconiego, charakteryzujący się nadmierną utratą aminokwasów, sodu, potasu, wodorowęglanu, magnezu, karnityny, wapnia, fosforanu, glukozy i niskocząsteczkowego kwasu moczowego (LMW) do białek o średniej masie cząsteczkowej (IMW) [85,87].

2.3. Epidemiologia

2.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystagon® wskazany jest w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

Cystynozą jest rzadką chorobą dziedziczną powodującą gromadzenie się cystyny w komórkach ciała, w szczególności w nerkach i oczach, prowadząc do ich uszkodzenia [13].

Chorobowość i zapadalność znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. Jednak tylko w kilku krajach są raportowane dane dotyczące rozpowszechnienia cystynozy wśród nowych urodzeń. We Francji ogólny wskaźnik zapadalności wynosi 1 : 167 000 żywych urodzeń, podobną zapadalność stwierdzono w Niemczech (1:179 000). Nieco wyższy wskaźnik zapadalności odnotowano w Danii (1: 115 000) i Szwecji (1: 260 000), natomiast niższy w Australii (1:192 000). Wysoką zapadalność zaobserwowano w Bretanii we Francji (1: 26 000 żywych urodzeń) oraz w Saguenay–Lac-Saint-Jean w prowincji Quebec w Kanadzie (1:65 000). Natomiast najwyższą częstość występowania cystynozy wśród nowych urodzeń zanotowano wśród Pakistańczyków mieszkających w West Midlands w Wielkiej Brytanii (1:3 600) [16].

Chorobowość dla cystynozy we Francji w 1998 r. została oszacowana na 1,6 na 1 mln populacji [10], natomiast w publikacji Manz 1985 [17] oszacowano chorobowość w Republice Federalnej Niemiec na 1 przypadek na 1,6 mln populacji kraju (bez uwzględnienia populacji Niemieckiej Republiki Demokratycznej). W publikacji Nesterova 2012 [20] autorzy podają, że rozpowszechnienie cystynozy w przybliżeniu wynosi 1:100 000 – 1:200 000. Z tego około 95% chorych ma postać nefropatyczną. Najnowszy raport POLtube (Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii) z maja 2016 r. podaje, że częstość występowania cystynozy w Polsce wynosi 1,7: 1 mln osób, czyli ok. 64 chorych [12].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z chorych na cystynozę w poszczególnych krajach zidentyfikowanych na podstawie rejestrów i publikacji.

Tabela 1. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach

Kraj	Całkowita populacja (2015 r.)	Liczba pacjentów z cystynozą	Źródło
Hiszpania	46 418 269	56*	Ariceta 2015 [8]
Włochy	60 802 085	42*	Mason 2003 [18]
Brazylia	207 847 528	102*	Vaisbich 2010 [31]
USA	321 418 820	500**	Doyle 2015 [15]
Kanada	35 851 774	100**	Nasdaq [19]

* dane rzeczywiste; ** oszacowana populacja

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Analizie dla produktu leczniczego Cystagon [7], szacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników. W wyniku historycznych uwarunkowań populacyjnych, takich jak migracje oraz zmiany terytorialne spowodowane przez drugą wojnę światową, doszło do znacznego

spadku prawdopodobieństwa wystąpienia lizosomalnych chorób spichrzeniowych (w tym m.in. cystynozy) [23]. Ponadto na świecie występują znaczące różnice w rozpowszechnieniu mutacji genu CTNS i według opinii eksperta w Polsce występuje niższe rozpowszechnienie [7].

Zaprezentowane w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Cystagon, dane NFZ pokazują, że w latach 2009 – 2013 ze świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce korzystało od 59 do 30 osób (przy czym 30 pacjentów odnotowano przez 3 kwartały 2013 roku) z rozpoznaniem wg kodu **ICD-10: E72.0**. Z kolei wg opinii konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej – pani prof. Danuty Zwolińskiej wynika, że na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej choruje ok. 40 – 50 osób [32].

Poniżej przedstawiono dane uzyskane od NFZ na temat liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg kodu **ICD-10: E72.0 „Zaburzenia transportu aminokwasów”** w latach 2012 -2016. Wśród tej liczby pacjentów znajdują się też chorzy na cystynozę, jednak nie jest możliwe dokładne wskazanie liczby osób z rozpoznaniem wg kodu **ICD-10: E72.01 „Cystynozą”**, ponieważ nie jest ono sprawozdawane odrębnie do systemu sprawozdawczo – rozliczeniowego [14].

Tabela 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: E72.0 – dane NFZ

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora
Dane NFZ w oparciu o Analizę Weryfikacyjną dla produktu Cystagon® [32]	
2009	59
2010	47
2011	54
2012	40
2013 (dane obejmują 3 kwartały)	30
Dane otrzymane od NFZ [14]	
2012	78
2013	79
2014	58
2015	55
2016	43

Liczbę pacjentów leczonych w ramach istniejącego do czerwca 2018 roku programu lekowego **B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”** zidentyfikowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych uzyskanych od NFZ:

- 2015 rok leki w programie otrzymywało **3 pacjentów** [28,14],
- 2016 rok – **4 pacjentów** [27,14]

- 2017 rok – **6 pacjentów** [25]
- 2018 (styczeń-czerwiec) – **6 pacjentów** [26].

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w opracowaniu AOTMiT nr: OT.422.43.2018 [11] aktualnie w Polsce zdiagnozowanych chorych z cystynozą nefropatyczną jest **14 osób** (POLtube):

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

2.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cystagon®

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)** [22] populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Zgodnie z danymi z Uchwał Rady NFZ [27,23], otrzymanych od NFZ [14] do czerwca 2018 roku objętych terapią produktem Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)** było **6 osób**. Dodatkowo według konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej Pani prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej **tylko 8 osób** kwalifikuje się do terapii cysteaminą doustną (tj. 6 pacjentów wcześniej leczonych w programie lekowym plus dodatkowe 2 osoby) [11].

W oparciu o powyższe dane oraz fakt, iż kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego są tożsame z wcześniejszymi w ramach analizy podstawowej przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie **8 osób w skali roku** (tzn. tylko pacjenci stosujący Cystagon® w ramach wcześniejszego programu lekowego plus dodatkowe 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii produktem Cystagon® [11]). W ramach scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio maksymalną liczebność populacji docelowej na poziomie **14 osób** (tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną [11]) oraz minimalną na poziomie **6 osób** (tj. tylko wcześniej leczone osoby w programie lekowym dla leku Cystagon zdecydowały się na leczenie w nowym programie lekowym).

Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana

Wariant analizy	I rok refundacji	II rok refundacji
Analiza podstawowa	8	8
Scenariusz minimalny	6	6
Scenariusz maksymalny	14	14

2.3.3. Populacja, w której produkt Cystagon® jest obecnie stosowany

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy aktualnie 5 pacjentów leczonych jest produktem Cystagon® w ramach **Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)** [21]. Równocześnie brak pacjentów stosujących lek na rynku prywatnym (tj. samodzielnie i/lub poprzez fundacje finansujących leczenie).

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Rozpoznanie choroby określa się na podstawie zawartości cystyny w leukocytach. U pacjentów zdrowych i heterozygotycznych stężenie cystyny w leukocytach wynosi odpowiednio < 0,2 i zazwyczaj poniżej 1 nmol hemicystyny (połowicznej cystyny) /mg białka. U osób z cystynozą nefropatyczną poziom cystyny w krwinkach białych jest powyżej 2 nmol hemicystyny (połowicznej cystyny) /mg białka [4].

Istnieją trzy główne sposoby diagnostyki cystynozy. Obecny złoty standard polega na wykrywaniu podwyższonych poziomów cystyny w białych krwinkach (WBCs), będąc niezwykle czułym i precyzyjnym dla choroby. Testy molekularne stosunkowo małego genu CTNS (12 eksonów, z czego 10 kodujących) to także dobrze znana technika ujawniająca 95% mutacji powodujących chorobę. Trzecią klinicznie wykorzystywaną opcją potwierdzającą jest wykrycie charakterystycznych kryształów cystyny rogówki za pomocą badania lampy szczelinowej [89]

Obecność kryształków cystyny w oku diagnozuje się przy użyciu lampy szczelinowej (ang. *slit lamp*) po 16 miesiącu życia. Badanie to nie powinno stanowić podstawy diagnozy cystynozy u noworodków, gdyż kryształki w oku mogą być nieobecne u tak małych dzieci.

2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W cystynozie wczesno-dziecięcej początkowe objawy kliniczne wynikają z zaburzenia reabsorpcji małych cząsteczek w obrębie cewek bliższych, które prowadzą do rozwoju zespołu Fanconiego. Pierwsze kliniczne symptomy pojawiające się od momentu urodzenia to anoreksja, wymioty, nadmierne łaknienie z poliurią, upośledzenie wzrostu oraz krzywica. W przypadku pojawienia się dodatkowych stanów patologicznych np. biegunki, może dojść nawet do śmierci dziecka [1, 3].

Bezobjawowa aminoaciduria jest pierwszym objawem zespołu nerkowego Fanconiego [85,86], przy czym straty aminokwasów w moczu są 6 do 16 razy większe niż w normalnej ilości [87]. Wcześniejsza utrata ekspresji szczytowych receptorów kanalików proksymalnych megaliny / kubiliny i SGLT-2 oraz transporterów NaPi-IIa poprzedzających atrofię komórek w modelu cystynozy u dzieci, stanowi wyjaśnienie wczesnego białkomoczu, glukozurii i fosfaturii [88,89].

W wieku od 6 do 12 miesięcy selektywna dysfunkcja kanalików proksymalnych przekształca się w pełnowymiarowy zespół nerki Fanconiego, charakteryzujący się nadmierną utratą aminokwasów, sodu, potasu, wodorowęglanu, magnezu, karnityny, wapnia, fosforanu, glukozy i niskocząsteczkowego kwasu moczowego (LMW) do białek o średniej masie cząsteczkowej (IMW) [85,87].

Zaraz po urodzeniu pacjenci wykazują normalną długość i parametry masy urodzeniowej. W wieku od 6 do 12 miesięcy wzrost spada do trzeciego percentyla, a dalszy wzrost jest ograniczony do mniej niż 60% normalnego zakresu [90,91]. Calciuria i fosfaturia w połączeniu z fosforanem, wapniem, witaminą D i suplementacją środka alkalizującego mogą powodować rdzeniową nefrokalcynozę i kamicę nerkową u części pacjentów [92]. Zmniejszonej aktywności hydroksylazy alfa-1 w kanalikach proksymalnych nerek, może prowadzić do odpornej hipofosfatemicznej krzywicy witaminy D u dzieci i osteomalacji u dorosłych [93]. Białkomocz jest zmienny i składa się początkowo z białek o niskiej masie cząsteczkowej (beta2-mikroglobuliny, alfa-1-mikroglobuliny, białka wiążącego retinol) i białek o średniej masie (albumina, transferyna, białko wiążące witaminę D). Białkomocz kłębuszkowy występuje od wczesnego wieku i charakteryzuje się nadmiernymi stratami moczu albuminy i białek HMW i może występować do zakresu nefrotycznego [94].

Ogólnie poziom kreatyniny w surowicy pozostaje w granicach normy do wieku 5 lat i rzadko przekracza 1 mg/dl poniżej tego wieku [95]. Nieleczony lub jeśli leczenie rozpoczęło się z opóźnieniem lub nawet jeśli pacjent nie przestrzegał zaleceń terapeutycznych, do końca pierwszej dekady życia rozwija się schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) [96,97].

Ze względu na ciężką postać wielomoczu, epizody odwodnienia mogą być szkodliwe i zazwyczaj przyspieszają wystąpienie ESRD w młodym wieku.

W badaniach mikroskopijnych nerki u chorych na cystynozę obserwuje się zwężenia cewek moczowych. Mogą również wystąpić zmiany histopatologiczne, degeneracja cewek oraz zmiany proliferacyjne doprowadzające następnie do degeneracji w obrębie kłębuszków nerkowych [3].

2.6. Jakość życia

U dzieci z cystynozą stwierdzono zaburzenia przetwarzania wzrokowego, słabe wyniki arytmetyczne i łagodne deficyty intelektualne [104]. Odsetek (65%) dzieci z przewlekłą chorobą nerek przejawia opóźnienie rozwojowe, a wydajność IQ jest bardziej upośledzona niż werbalne IQ [104]. Skupiając się na pacjentach z cystynozą, wykazano znacznie niższy iloraz inteligencji u młodych pacjentów z cytozyną w porównaniu z grupą kontrolną (zdrową), przy czym najbardziej znaczący punkt to pisownia. Pacjenci często mają niższe średnie IQ zarówno w zakresie arytmetyki jak i umiejętności ortograficznych. Ponadto, dzieci z cystynozą mogą wykazywać specyficzne deficyty w funkcjach wzrokowo-przestrzennych. [103,104]

Wydajność motoryczna dzieci z cystynozą oceniana za pomocą oceny neuromotorycznej pokazuje znacznie niższe wyniki niż w przypadku dzieci zdrowych, przy ocenianych parametrach takich jak: jakość ruchu, równowaga dynamiczna i równowaga statyczna [105]

Badania pokazują, że po dwuletnim przyjmowaniu cysteaminy jakość życia nie uległa znaczącej zmianie [106]. Jednakowoż, należy zaznaczyć, że cystynozą jest bardzo rzadką przypadłością, a co za tym idzie, ocena jakości życia osób chorych jest utrudniona [106].

2.7. Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu cystynozy wyróżniamy leczenie objawowe oraz przyczynowe [2, 3]:

- leczenie objawowe obejmuje wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Dieta chorego powinna zawierać duże ilości płynów, soli i innych elektrolitów. U małych dzieci żywienie powinno być wspomagane za pomocą sondy lub przetoki żołądkowej. Zastosowanie substytucji hormonalnej (testosteron, hormon wzrostu) również może poprawiać wyniki leczenia;
- leczenie przyczynowe opiera się na zastosowaniu cysteaminy, która pozwala na zwolnienie postępu choroby nerek oraz poprawia wzrost chorych. Terapia cysteaminą jest bardziej skuteczna, jeżeli zostanie rozpoczęta wcześnie (przed 2 rokiem życia), kiedy funkcjonowanie nerek jest jeszcze prawidłowe. W przeciwnym razie dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. W przypadku nasilonych zmian ocznych możliwe jest zastosowanie kropli z roztworem cysteaminy [3].

W publikacji Gahl 2002 podkreślono, iż skuteczne leczenie cystynozy nefropatycznej wymaga wczesnego rozpoznania choroby. Jeżeli choroba nie została rozpoznana możliwie jak najwcześniej, oraz nie wdrożono odpowiedniego leczenia przewlekła niewydolność nerek może rozwinąć się w bardzo młodym wieku. Konsekwencją rozwoju przewlekłej niewydolności nerek są dializy oraz przeszczep nerki. Sposób leczenia cystynozy nefropatycznej zależy od stadium choroby. Leczenie przyczynowe obejmuje terapię cysteaminą (specyfic therapy), natomiast celem terapii wspomagającej (supportive therapy) jest wyrównanie zaburzeń gospodarki wodnej związanej z upośledzeniem reabsorpcji w kanalikach nerkowych. W celu zapobiegania powikłaniom po transplantacji wśród pacjentów z cystynozą zaleca się stosowanie leczenia cysteaminą. Dousta terapia cysteaminą jest zalecana, jako leczenie z wyboru u chorych na całym świecie z rozpoznaniem cystynozy nefropatycznej, którzy nie zostali poddani transplantacji [47].

W oparciu o wytyczne dotyczące opieki nad pacjentami z rozpoznaniem wczesno dziecięcej cystynozy nefropatycznej dwuwinian cysteaminy (Cystagon®) stosowany doustnie co 6 godzin stanowi standard leczenia cystynozy. Zalecana dawka cysteaminy wynosi od 1,3 do 1,95 g/m²/dobę [6].

Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące produktu leczniczego Cystagon®

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego	
	Cel terapeutyczny	Leczenie
Ariceta 2016 [98]	Zachowanie równowagi wodnej, zastępując straty	Podawanie wody w zależności od potrzeb (od 1,5 do 6 l/dzień), doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię.
	Zmniejszanie wielomoczu doustnie	Indometacyna (1–3 mg/kg/dobę) Zachowanie równowagi elektrolitowej, zastępując straty potasu (od 2 do 10 mEq/kg/dzień) ClNa (1-2 mEq/kg/dzień, z postępującym zwiększaniem dawki) Fosfor (między 1 a 4 g/dzień)
	Neutralizacja kwasicy	Wodorowęglan lub cytrynian w początkowej dawce 1–2 mEq/kg/dobę, ze stopniowym zwiększaniem dawki
	Wsparcie żywieniowe	Ocena żywieniowa z odpowiednią suplementacją kaloryczną w zależności od wieku i czynności nerek
	Leczenie chorób mineralnych kości	Cholecalciferol, suplementacja wapnia, Aktywna witamina D (1 alfa-witamina D, kalcytriol, parkalcytol, inne) Hormon wzrostu (jeśli jest wskazany)
	Inne	Carnitine ²⁹ (100 mg/kg/dia) środki przeciwproteinurowe ACEi/ARB (ocena tolerancji)
Emma 2014 [99]	Zalecenia dietetyczne	Dzieci powinny otrzymywać co najmniej 100% zalecanej diety (RDA) dla swojego wieku. Skład diety powinien być zrównoważony i powinna zawierać suplementację soli i płynów, w razie potrzeby.
	Hamowanie wielomoczu	Indometacyna (1–3 mg/kg/dobę)
	Zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach (LCL) oraz współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR)	Podawanie cystaminy rozpoczęto od niskiej dawki (np. 1 z 6 dawki docelowej), ze względu na słabą tolerancję żołądkowo-jelitową i zwiększono stopniowo, w ciągu 4–6 tygodni, aby osiągnąć docelową dawkę 1,30 g/m ² /dobę wolnej zasady (dla pacjentów do 12 lat) i 2g/dobę u pacjentów w wieku powyżej 12 lat lub o wadze leukocyte cystine levels > 50 kg
Nesterova 2012 [100]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciągły dostęp do soli, wody i łaźienki ▪ Suplementacja cytrynianem (Polycitra, Bicitra) w celu alkalizacji krwi; podążając za poziomami CO₂ ▪ Fosforan do leczenia krzywicy; kalcytriol w celu zwiększenia wchłaniania fosforanów z przewodu pokarmowego; śledzenie fosfatazy alkalicznej w surowicy 	

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potas, wapń, magnez, karnityna - suplementacja w razie potrzeby ▪ Ostrożna dbałość o wymianę płynów i elektrolitów podczas ostrych chorób ▪ Zapewnienie aktywnego nawodnienia doustnego lub dożylnego ▪ Rozważenie octan sodu zamiast chlorku sodu ▪ Rozważenie umieszczenia sondy nosowo-żołądkowej, jeśli nie ma rurki G, do ciągłego nawilżania jamy ustnej (Pedialyte, dekstroza, sól fizjologiczna, potas)
Veys 2017 [101]	Terapia zmniejszająca poziom cysteiny Dwuwinian natychmiastowego uwalniania cysteaminy (< 12 lat 1,3–1,95 g/m ² /doba, >12lat: 2 g/day). Rozpoczęto od małej dawki (jedna szósta dawki docelowej) i stopniowo zwiększano przez 6–8 tygodni
	Terapia wspomagająca <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciągły dostęp do soli, wody i łazienki ▪ Wodorowęglan sodu 2–15 mmol/kg/dobę ▪ Cytrynian potasu 2–10 mmol K/kg/dobę ▪ Fosforan potasu 0,6–2 mmol fosforanu/kg/dobę ▪ Cytrynian lub wodorowęglan w postaci soli sodowych i potasowych 5–15 mmol/kg/dobę ▪ Fosforan w potasie lub sole sodowe 30–60 mg elementarnego fosforanu/dobę ▪ Indometacyna 0,5–3 mg/kg/dobę ▪ enalapryl 0,10–0,25 mg/kg/dobę ▪ 1-alfahydroksycholekalcyferol 0,5–2 mg/dobę ▪ L-karnityna 20–30 mg/kg/dobę ▪ Copper supplementation
	Wsparcie odżywcze <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wysokie spożycie kalorii 130% RDI
	Wsparcie hormonalne <ul style="list-style-type: none"> ▪ rhGH ▪ Levothyroxin (<12 lat: 5 mg/kg, >12 lat: 2–3 mg/kg, dorośli: 1,7 mg/kg)
Zachwieja 2006 []	Dawka cystaminy 10mg/kg/dobę podzielona na 4 części zwiększana do 60-90 mg/kg/dobę

2.8. Chemiczne postacie cysteaminy

Cysteamina do stosowania układowego może być podawana w trzech postaciach chemicznych: dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy. Spośród tych trzech w/w tylko dwuwinian merkaptaminy jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, choć wszystkie są stosowane w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną [48, 50].

Jeśli w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie zostaną odnalezione badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną dwuwinianu merkaptaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej, autorzy przeglądu przeprowadzą ocenę efektywności klinicznej pozostałych dwóch substancji. Warunkiem koniecznym do przeprowadzenia tej analizy jest wykazanie biorównoważności pomiędzy ocenianymi postaciami substancji chemicznych.

W badaniu *Tenneze 1999* porównywano trzy substancje chemiczne (dwuwinian merkaptaminy, chlorowodorek cysteaminy oraz fosfocysteaminy) w celu wykazania biorównoważności tych leków. Do badania włączono 18 zdrowych mężczyzn, którym w/w substancje podawano w pojedynczej dawce. Wyniki analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w biodostępności omawianych substancji chemicznych w obszarze znajdującym się pod krzywą AUC. W związku z tym możemy wnioskować, że dwuwinian cysteaminy jest biorównoważny w stosunku do chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy [49].

3. INTERWENCJA

Ocenianą interwencję stanowi cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy (Cystagon®). Preparat Cystagon® stosowany doustnie, dostępny jest w postaci kapsułek (50 mg i 150 mg) [4].

Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji [4].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	CYSTAGON® 50 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	<u>Kod ATC:</u> A16AA04. <u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> Leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm
Substancja czynna	Cysteamina (dwuwinianu merkaptaminy wg wykazu INN)
Mechanizm działania	Działanie leku ma na celu utrzymanie stężenia cystyny w leukocytach poniżej 1 nmol hemicystyny (połowicznej cystyny)/mg białka. Przystawalność leku można zwiększyć przyjmując go bezpośrednio po jedzeniu lub w czasie posiłku. Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu CYSTAGON. Stężenie cystyny w krwinkach białych osiąga wartość minimalną (wartość średnia (± SD): 1,8 ± 0,8 godziny) nieco później niż obserwowane jest maksymalne stężenie cysteaminy w osoczu (wartość średnia (± SD): 1,4 ± 0,4 godziny) i powraca do wartości początkowej w momencie, gdy stężenie cysteaminy w osoczu zmniejszy się po 6 godzinach po podaniu dawki.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek
Wnioskowane wskazanie	Leczenie potwierdzonej cystynozy nefropatycznej
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie preparatem Cystagon® powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy. Celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka. Z tego względu, w celu odpowiedniego dostosowania dawki konieczne jest kontrolowanie stężenia cystyny w krwinkach białych. Stężenie cystyny w krwinkach białych należy oznaczyć po 5 do 6 godzinach po podaniu dawki i na początku leczenia kontrolować często (np. co miesiąc), a po ustaleniu stałej dawki, co 3-4 miesiące. U dzieci w wieku do 12 lat dawka preparatu Cystagon® powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała (g/m ² /dobę). Dawka zalecana wynosi 1,30 g/m ² /dobę w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg, zalecana dawka preparatu Cystagon® wynosi 2 g/dobę w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia

Informacje	Dane
	<p>nietolerancji preparatu. Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerancji na preparat i gdy stężenie cystyny w krwinkach białych utrzymującej się >1 nmol hemicystyny/mg białka. Maksymalna dawka preparatu Cystagon® stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 1,95 g/m2/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m2/dobę.</p> <p>Preparat jest najlepiej tolerowany w przypadku zażycia bezpośrednio po jedzeniu lub w czasie posiłku. U dzieci w wieku około 6 lat i młodszych, u których istnieje ryzyko zachłyśnięcia, należy otworzyć twardą kapsułkę i wysypać zawartość kapsułki na pokarm, o temperaturze odpowiedniej do spożycia. Doświadczenie wykazało, że produkty spożywcze takie jak: mleko, ziemniaki oraz inne produkty zawierające skrobię wydają się być odpowiednie do mieszania z proszkiem z kapsułki. Natomiast generalnie należy unikać kwaśnych napojów, takich jak sok pomarańczowy, ponieważ proszek nie miesza się dobrze z takimi płynami i może ulegać wytrąceniu.</p> <p>Pacjenci poddawani dializie i pacjenci po przeszczepie:</p> <p>W pewnych przypadkach stosowania preparatu stwierdzono, że niektóre postacie cysteaminy nie są dobrze tolerowane przez pacjentów dializowanych. U takich pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia cystyny w krwinkach białych.</p> <p>Pacjenci z niewydolnością wątroby:</p> <p>Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w krwinkach białych.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża:</u></p> <p>Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dwuwinienu cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne. Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Wpływ nie leczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany. Z tego względu preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży, konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania preparatu, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku, związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.</p> <p><u>Karmienie piersią:</u></p> <p>Nie wiadomo czy CYSTAGON przenika do mleka kobiecego. Niemniej, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie laktacji oraz potomstwo przeciwskazane jest karmienie piersią przez kobiety zażywające CYSTAGON</p> <p><u>Płodność:</u></p> <p>Przedkliniczne badania wykazały zmniejszenie płodności szczurów zaobserwowano podczas stosowania dawki 375 mg/kg/dobę</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Interakcje z innymi lekami nie były badane. 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 były jednocześnie z cysteaminą leki zapobiegające odrzucaniu przeszczepów.</p>

Informacje	Dane
Działania niepożądane	<p>Obserwowane działania niepożądane zestawione zostały poniżej, z podziałem na narządy oraz częstość występowania. Częstości występowania są definiowane jako: bardzo często (> 10%), często (1-10%) i niezbyt często (0,1-1%).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyt często: leukopenia ▪ Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często: reakcje anafilaktyczne ▪ Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: anoreksja ▪ Zaburzenia psychiczne Niezbyt często: nerwowość, omamy ▪ Zaburzenia układu nerwowego Często: ból głowy, encefalopatia Niezbyt często: senność, drgawki ▪ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Bardzo często: wymioty, nudności, biegunka Często: ból brzucha, nieprzyjemny zapach z ust, dyspepsja, zapalenie żołądka i jelit Niezbyt często: owrzodzenie żołądka i jelit ▪ Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: nieprzyjemny zapach skóry, wysypka Niezbyt często: zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci) ▪ Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości Niezbyt często: nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa ▪ Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: zespół nerczycowy ▪ Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: letarg, gorączka Często: astenia ▪ Badania laboratoryjne Często: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Przeciwwskazania	<p>Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, okres karmienia piersią, okres ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze oraz rozwinięta nadwrażliwość na penicylinę.</p> <p>U chorych, którzy są leczeni wysokimi dawkami cysteaminy zaleca się regularne badanie skóry oraz w razie konieczności wykonanie badań rentgenowskich kości. W przypadku</p>

Informacje	Dane
	wystąpienia zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki leku. Dodatkowo, zalecana jest regularna kontrola morfologii krwi
Podmiot odpowiedzialny	Orphan Europe SARL Immeuble "Le Wilson" 70, Avenue du Général de Gaulle F-92800 Puteaux Francja
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/039/001 (100 kapsułek twardych w butelce), EU/1/97/039/002 (500 kapsułek twardych w butelce).
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 1997 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2002 r.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK
Status refundacyjny w Polsce	Brak refundacji

3.1. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – cysteamina, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jaką jest cysteamina, jak również nazwę handlową preparatu (Cystagon®). Wyszukiwanie ograniczono do ocenianej jednostki chorobowej (cystynoza nefropatyczna).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT) [51], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [52], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [53], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [54], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [55], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [56], i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [58].

W poniższej tabeli zamieszczono uzyskane wyniki.

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczące preparatu Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej

Kraj (organizacja)	Rekomendacja dotycząca finansowania
Polska (AOTMIT)	Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowiska nr 63/2014 i 64/2014), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 42/2014) pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją przedmiotowego produktu leczniczego
Anglia i Walia (NICE)	Brak informacji

Kraj (organizacja)	Rekomendacja dotycząca finansowania
Francja (HAS)	Pozytywna
Szkocja (SMC)	Brak informacji
Australia (PBAC)	Brak informacji
Kanada (CADTH)	Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca refundację cysteaminy o opóźnionym uwalnianiu w leczeniu cystynozy nefropatycznej, jeśli spełnione są następujące kryteria i warunki: Kryterium: <ul style="list-style-type: none">Do stosowania u pacjentów z ustaloną diagnozą infantylnącystynozą nefropatyczną z udokumentowaną cystynozą, mutacja genu transportera lizosomalnego cystyny. Warunki: <ul style="list-style-type: none">Pacjent jest pod opieką lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu cystynozy.Znaczne obniżenie ceny.
Nowa Zelandia (PTAC)	Brak informacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania cysteaminy w analizowanym wskazaniu.

3.2. Decyzje refundacyjne

Aktualne decyzje refundacyjne w poszczególnych państwach Unii Europejskiej wraz oficjalnymi cenami produktu stanowi załącznik do wniosku refundacyjnego.

3.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Cystynozą nefropatyczną jest chorobą dziedziczną należąca do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Głównym powikłaniem w postaci wczesnodziecięcej jest nerkowy zespół Fanconiego, przez który minerały i substancje odżywcze ważne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu zamiast wchłaniać się do krwioobiegu, są wydalane z moczem. Zwiększona utrata wielu cennych składników, jak minerały, sole, płyny i inne substancje doprowadza do zaburzenia wzrostu, a także zniekształcenia kośćca (kości słabe, krzywe), co skutkuje pojawieniem się tzw. krzywicy hipofosfatemicznej, zwłaszcza w kończynach dolnych. Niedobory utraconych odżywczych cząsteczek i płynów sprzyjają też innym zaburzeniom, jak wzmożone oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, odwodnienie i kwaśne pH krwi (kwasica). Dalszy postęp choroby prowadzi do wielu powikłań, np. wodniczkowe zwyrodnienie mięśni dystalnych, pogorszenie czynności płuc, zaburzenia połykania, deterioracja ośrodkowego układu nerwowego, endokrynopatie, uszkodzenie siatkówki i inne powikłania oftalmologiczne.

W przebiegu choroby w większości komórek organizmu dochodzi do gromadzenia aminokwasu cystyny, co prowadzi do ich uszkodzenia. Chociaż cystynozą jest chorobą wrodzoną, pierwsze jej objawy obserwuje się

zwykle w drugim półroczu życia a niekiedy znacznie później. Są one początkowo mało charakterystyczne, co może być powodem nieprawidłowego lub opóźnionego rozpoznania.

Jak pokazują analizy przypadków klinicznych możliwe jest skuteczne leczenie zachowawcze choroby, szczególnie gdy jest ono wdrożone w pierwszych latach życia. Jedynym dostępnym lekiem przyczynowym w tym przypadku jest lek zawierający cysteaminę, która ułatwia eliminację cystyny z organizmu. Lek ten, pacjenci z cystynozą, powinni otrzymywać przez całe życie. Niestety, nie występuje terapia alternatywna dla osób z nadwrażliwością na składniki leku.

Przy braku właściwego leczenia cysteaminą progresja choroby prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek pomiędzy 8 a 12 rokiem życia. Wówczas szansą na uratowanie życia jest dializoterapia, a następnie transplantacja nerki. Jednakże, czas oczekiwania w Polsce na przeszczep nerki jest długi. Na podstawie danych Poltransplantu średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki lub nerki i trzustki w 2008 roku w Polsce w grupie chorych zgłoszonych do pierwszej transplantacji wyniósł 2 lata i 10 miesięcy od rozpoczęcia dializ. Dlatego tak ważne jest wprowadzenie leczenia cysteaminą natychmiast po zdiagnozowaniu cystynozy nefropatycznej.

Niestety, w Polsce od 2008 roku ciężko chorzy pacjenci nie mają dostępu do terapii Cystagonem®, gdyż od tego czasu możliwości finansowania leku Cystagon® ograniczają się do otrzymania leku w ramach hospitalizacji, pod warunkiem przebywania chorego w szpitalu – co nie zaspokaja potrzeb chorych z cystynozą, ponieważ muszą oni przyjmować lek codziennie, a nie wymagają stałego leczenia szpitalnego

Warto podkreślić, że zakup na własną rękę leku Cystagon® nie jest możliwy, gdyż jest on niedostępny w kraju. Co więcej nie jest on lekiem tanim. Często miesięczny koszt związany z leczeniem Cystagonem przewyższa zdolność finansową rodzin zmagających się z tą chorobą.

Podsumowując, chorzy z cystynozą nefropatyczną oprócz zmagania z powikłaniami choroby borykają się również z innymi problemami. Dziedziczący tą rzadką chorobę pacjenci nie mają alternatywnych metod leczenia. Jedyna skuteczna terapia z wykorzystaniem cysteaminy jest kosztowna, a lek trudnodostępny w Polsce. Co więcej, skuteczność leczenia jest uzależniona od wczesnego rozpoznania choroby, co nie zawsze idzie w parze prowadząc do konieczności dializoterapii i transplantacji nerki.

3.4. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTMIT [69], odnośnie oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Należy podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych, do których należy cysteamina jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków, które mogłyby stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych o wysokiej wiarygodności, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia cystynozy, jak również opinię eksperta, istniejąca praktyka w leczeniu cystynozy nefropatycznej opiera się na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym.

Dla cysteaminy, jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania i pozwoliłaby na porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo, powołując się na doniesienia naukowe, w chwili obecnej leczenie cysteaminą pozostaje jedyną dostępną opcją terapii [3].

4. WYNIKI ZDROWOTNE

Ocenianymi punktami końcowymi powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia. Jeśli we włączonych publikacjach brakowało oceny głównych (twardych) punktów końcowych, oceniano surogaty, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi opisano w osobnej części raportu.

Poszukiwane punkty końcowe to:

- poziom cystyny w leukocytach;
- klirens kreatyniny;
- poziom kreatyniny w surowicy krwi;
- parametry wzrostu;
- masa ciała.
- Poszukiwano także punkty końcowe związane z bezpieczeństwem stosowanej interwencji:
- zgony;
- rezygnacje z leczenia;
- działania niepożądane.

4.1. Analizowane surogaty

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Ze względu na fakt, iż analizowane w niniejszym raporcie podstawowe punkty końcowe (poziom cystyny, klirens kreatyniny, poziom kreatyniny w surowicy krwi) są surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Decyzja o wyborze punktów końcowych została podjęta w oparciu o doniesienia literaturowe, opinie eksperta oraz w związku z faktem, że w omawianych badaniach powyższy parametr stanowił kluczowy punkt oceny choroby. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono dowodów naukowych, które pozwoliłyby wykazać związek pomiędzy w/w surogatami a głównymi (twardymi) punktami końcowymi.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego powołującego się na wytyczne Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Cystynozy, pomiar stężenia cystyny w leukocytach służy nie tylko do postawienia ostatecznego rozpoznania choroby, ale również jest niezbędny dla efektywnego jej leczenia tzn. pozwala na ustalenie optymalnego dawkowania cysteaminy oraz umożliwia jego monitorowanie. Za docelowe uważa się uzyskanie poziomu cystyny w krwinkach białych wynoszącego < 1 nmol połowicznej cystyny/mg białka [76, 77]. Dodatkowo, wewnątrz leukocytów pacjentów chorych na cystynozę poziom cystyny jest 100 razy większy w porównaniu do osób zdrowych. Mierząc, zatem poziom akumulacji tego aminokwasu można ocenić skuteczność leczenia (przekładająca się na likwidację złogów cystyny w komórkach) [75].

Dodatkowo, autorzy niniejszej analizy po konsultacji z ekspertem medycznym zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

klirens kreatyniny – jest jedną z podstawowych jednostek oceny wydolności nerek (jego obniżające się wartości świadczą o pogarszającej się funkcji tego narządu); oznaczane na jego podstawie wartości przesączania kłębuszkowego (GFR) są często stosowane u pacjentów pediatrycznych [70, 71];

stężenie kreatyniny we surowicy krwi – wzrastające wartości mogą świadczyć o trudnościach w wydalaniu tej substancji z ustroju na skutek pogarszającej się funkcji nerek [70];

wzrost – skutek pogarszającej się funkcji nerek może dojść do zahamowania prawidłowego wzrostania u dzieci. Przyczyna jest złożona – składają się na nią zaburzenia jonowe (poziom jonów sodu, potasu), gospodarki

wapniowej wpływające negatywnie na procesy kościotwórcze (zaburzenia poziomu wapnia, fosforu, witaminy D), przyjmowane leki, brak apetytu wzmagający niedożywienie oraz zaburzenia hormonalne (GH/IGF-1) [72, 73, 74].

4.2. Typ badania

Ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego, nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną cysteaminy stosowanej w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

5. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Cystagon®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populację docelową w przeglądzie stanowią pacjenci z wczesno-dziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.
Interwencja	Cysteamina (postaci chemiczne: dwuwinian merkaptaminy, chlorowoderek cysteaminy, fosfocysteamina) podawana doustnie w czterech dobowych dawkach
Komparator	najlepsza terapia podtrzymująca
Wyniki zdrowotne	<p><u>Punkty końcowe - skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba dekompensacji metabolicznych, ▪ konieczność hospitalizacji pacjenta, ▪ poziom amoniaku w osoczu, ▪ poziom markerów biologicznych (aminokwasów: glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina w osoczu, kwasów organicznych we krwi i moczu), ▪ normalizacja stężenia amoniaku we krwi do poziomu $\leq 60 \mu\text{mol/L}$, ▪ objawy neurologiczne, ▪ objawy psychoruchowe, ▪ objawy ze strony układu oddechowego, ▪ czynność wątroby, ▪ trudności z przyjmowaniem pokarmów (wymioty, brak apetytu), ▪ ogólny stan pacjenta (tolerancja wysiłku, poprawa apetytu, możliwość zwiększenia spożycia naturalnego białka, normalizacja masy ciała), <p><u>Punkty końcowe - bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony, ▪ zdarzenia niepożądane związane z lekiem, ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem.
Typ badań	Bez zawężeń
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)

6. PIŚMIENNICTWO

1. Cystagon Monograph UK with last SmPC [udostępniony przez firmę zlecającą].
2. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jun;23(6):863-78.
3. Zachwieja J. Cystynozą - choroba sieroca. Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia. *Przegl Lek*. 2006;63 Suppl 3:29-31.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Cystagon®.
5. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, may 2012 (http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
6. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care, June 2012 (<http://www.cystinosis.org>)
7. Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/349/AW/349_AW_4351_10_Cystagon_cystynoz_a_nefropatyczna_AE_i_BIA_20140217.pdf [data dostępu: 24.03.2017]
8. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:475-480.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Cystagon® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003769/WC500221981.pdf
10. Cordier B., Antignac C., Said MH., Jean G., Lacôte C., Cochat P., La Cystinose en France: Epidemiologie et Etude du Dna. *Archives de Pédiatrie*, Volume 6, Supplement 2, 1999, Page S507
11. Cystagon (merkapatmina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0), AOTMiT Nr: 07.422.43.2018
12. Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – dane z rejestru POLtube. Konferencja PTNefDz Toruń 12-14 maja 2016. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2014/09/POLtube-raport-maj-2016.pdf> [data dostępu: 25.01.2017]
13. Cystagon: EPAR – Summary for the public, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000125/WC500037758.pdf [data dostępu: 24.01.2017]
14. Dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia, Centrala w Warszawie, Departament Gospodarki Lekami. 08 marca 2017 r.
15. Doyle M, Werner-Lin A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatric Nephrology* 2015;30:281-291.
16. Elmonem M. A. et al. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016, 11: 47
17. Manz F., Gretz N., Cystinosis in the federal republic of Germany. Coordination and analysis of the data. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 8 (1985) 2-4.
18. Mason S, Pepe G, Dall'Amico R, et al. Mutational spectrum of the CTNS gene in Italy. *European journal of human genetics* 2003;11:503-508.
19. Nasdaq Globenewswire. Raptor's PROCYSBI® New Drug Submission Accepted by Health Canada with Priority Review <https://globenewswire.com/news-release/2016/03/21/821869/0/en/Raptor-s-PROCYSBI-New-Drug-Submission-Accepted-by-Health-Canada-with-Priority-Review.html> [data dostępu: 23.03.2017]
20. Nesterova G., Gahl W. A., Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013, 28 (1): 51-59
21. Opinia nr 47/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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
22. Projekt programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)“ – zgodny z wcześniej obowiązującym (do 31 maja 2018 roku)

23. Tylki-Szymańska A., Czartoryska B., Ługowska A., Górka D., The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland. *European Journal of Pediatrics* 2001 Apr; 160(4):261-2.
24. Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
25. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
26. Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
27. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
28. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r.
29. 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.).
30. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw; *Dziennik Ustaw* 2017; pozycja 1200
31. Vaisbich M.H., Koch V.H., Report of Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c12 - c18
32. Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwianian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-DS.-4351-10/2013
33. Zachwieja J. Cystynoz – choroba sieroca. Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia. *Przegląd Lekarski* 2006, 63, Suplement 3, 29-31
34. Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (z późn. zm.)
35. Główny Urząd Statystyczny. *Rocznik Demograficzny 2011*.
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_rocznik_demograficzny_2011.pdf.
36. Niaudet P., Cystinosis. <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Cystinosis-FRenPro11.pdf>
37. *National service standards for care of people with lysosomal storage disorders*. Jessop E., Sierpień 2005;
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4117856.pdf
38. EMEA, Committee for Orphan Medicinal Products. *Public summary of positive opinion for orphan designation of cysteamine hydrochloride for the treatment of cystinosis*. London, 22 June 2009. Doc.
Ref.: EMEA/COMP/488783/2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/48878308en.pdf>
39. Cystinosis. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11&Disease_Search_diseaseGroup=cystinosis&Disease_Dease_Search_diseaseType=Pat&disease%28s%29/group%20of%20diseases=Cystinosis&title=Cystinosis&search=Disease_Search_Simple
40. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, November 2009, Number 1 : Listed in alphabetical order of diseases,
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
41. *Interpelacja nr 9570 do ministra zdrowia w sprawie nierefundowanego leku cystagonu, niezbędnego dla chorych m.in. po przeszczepach nerek*. Poseł Barbara Bartuś oraz grupa posłów. Warszawa, 7 maja 2009;
<http://orka2.sejm.gov.pl/IZ6.nsf/main/2F16CBB1>
42. Adamska N., *Dwa tysiące złotych miesięcznie za życie*. *Dziennik Polski*, Nr 105(19 723), 6 maja 2009.
43. *Polska: cystagon bezpłatnie tylko dla hospitalizowanych*. Portal RynekZdrowia.pl. 2009.05.06,
<http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Polska-cystagon-bezplatnie-tylko-dla-hospitalizowanych,6919,6.html>
44. Schmitz A, Metabolity sfingomielin w przekazywaniu sygnałów komórkowych i w miażdżycy. Czynniki ryzyka, *Pismo Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą*, Nr 1-2/04 (43/44).

45. Cordier B., Antignac C., Said MH., Jean G., Lacôte C., Cochat P. *La Cystinose en France: Epidemiologie et Etude du Dna*. Archives de Pédiatrie, Volume 6, Supplement 2, 1999, Page S507
46. Manz F., Gretz N., *Cystinosis in the Federal Republic of Germany. Coordination and analysis of the data*. Journal of Inherited Metabolic Disease 8 (1985) 2-4.
47. William A. Gahl, M.D., Ph.D., Jess G. Thoene, M.D., and Jerry A. Schneider, M. *Cystinosis*. N Engl J Med 2002; 347:111-121, July 11, 2002
48. European Medicines Agency. Cystagon. European Public Assessment Report: Scientific Discussion. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Cystagon/023097en6.pdf>
49. Tennezé L, Daurat V, Tibi A, Chaumet-Riffaud P, Funck-Brentano C. A study of the relative bioavailability of cysteamine hydrochloride, cysteamine bitartrate and phosphocysteamine in healthy adult male volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1999 Jan;47(1):49-52.
50. Kleta R, Gahl WA. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. Expert Opin Pharmacother. 2004 Nov;5(11):2255-62.
51. <http://www.aotm.gov.pl>
52. <http://www.nice.org.uk>
53. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
54. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
55. <http://www.health.gov.au>
56. <http://www.cadth.ca>
57. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
58. <http://www.has-sante.fr>
59. <http://www.bil.aptek.pl>
60. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
61. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
62. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
63. <http://www.medicijnkosten.nl/>
64. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
65. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
66. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
67. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
68. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
70. Szczeklik A., Choroby wewnętrzne, tom 1, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
71. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;4(11):1832-43
72. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis Pediatr Nephrol. 2007 Oct;22(10):1689-702
73. Schärer K Growth and development of children with chronic renal failure. Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. Acta Paediatr Scand Suppl. 1990;366:90-2.
74. Qayyum N, Alcocer L, Maxwell H, Beattie TJ, Murphy AV, Ramage IJ, Ahmed SF. Skeletal disproportion in children with chronic renal disease. Horm Res. 2003;60(5):221-6.
75. Bellдина EB, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. Br J Clin Pharmacol. 2003 Nov;56(5):520-5.

76. Kleta R, Kaskel F, Dohil R, Goodyer P, Guay –Woodford LM, Harms E, Ingelfinger JR, Koch VH, Langman CB, Leonard MB, Mannon RB, Sarwal M, Schneider JA, Skovby F, Sonnies BC, Thoene JG, Trauner DA, Gahl WA. First NIH/Office of Rare Diseases Conference on Cystinosis: past, present and future. *Pediatr Nephrol.* 2005, 20 (4): 452-4.
77. Kleta R, Bernardini I, Ueda, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, Gahl WA. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr.* 2004, 145 (4): 555-60.
78. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
79. AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (grudzień 2018).
80. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (grudzień 2018).
81. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:51–9
82. Soliman NA, Elmonem MA, van den Heuvel L, Abdel Hamid RH, Gamal M, Bongaers I, Marie S, Levchenko E. Mutational Spectrum of the CTNS Gene in Egyptian Patients with Nephropathic Cystinosis. *JIMD Rep.* 2014;14:87–97
83. Schnaper HW, Cottle J, Merrill S, Marcusson E, Kissane JM, Schackelford GD, So SK, Nelson RD, Cole BR, Smith ML. Early occurrence of end-stage renal disease in a patient with infantile cystinosis. *J Pediatr.* 1992;120:575–8.
84. Long WS, Seashore MR, Siegel NJ, Bia MJ. Idiopathic Fanconi Syndrome with progressive renal failure: a case report and discussion. *Yale J Biol Med.* 1990; 63:15–28.
85. Brodehl J, Hagge W, Gellisen K. Changes in kidney function in cystinosis. I. Inulin, PAH and electrolyte clearance in various stages of the disease. *Ann Paediatr.* 1965;205:131–54.
86. Baum M. The fanconi syndrome of cystinosis: insights into the pathophysiology. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:492–7.
87. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int.* 1981;20:705–16.
88. Gaide Chevronnay HP, Janssens V, Van Der Smissen P, N’Kuli F, Nevo N, Guiot Y, Levchenko E, Marbaix E, Pierreux CE, Cherqui S, Antignac C, Courtoy PJ. Time course of pathogenic and adaptation mechanisms in cystinotic mouse kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1256–69.
89. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:205–15
90. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987;316:971–7.
91. Besouw M, Levchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr.* 2010;62:307–14.
92. Theodoropoulos DS, Shawker TH, Heinrichs C, Gahl WA. Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:412–8.
93. Betend B, Chatelain P, David L, François R. Treatment of rickets caused by infantile cystinosis using 1 alpha-hydroxy vitamin D. *Arch Fr Pediatr.* 1982;39:615–8.
94. Wilmer MJ, Christensen EI, van den Heuvel LP, Monnens LA, Levchenko EN. Urinary protein excretion pattern and renal expression of megalin and cubilin in nephropathic cystinosis. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:893–903.
95. Gretz N, Manz F, Augustin R, Barrat TM, Bender-Götze C, Brandis M. Survival time in cystinosis: a collaborative study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;19:582–9.
96. 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;81:179–89.
97. Middleton R, Bradbury M, Webb N, O’Donoghue D, van’t Hoff W. Cystinosis. A clinico-pathological conference. “from toddlers to twenties and beyond” adult-paediatric nephrology interface meeting, Manchester 2001. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2492–5
98. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cystinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología.* 2015;35:304–321

99. Emma F, Galina Nesterova, Craig Langman, Nephropathic cystinosis: an international consensus document, *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: iv87–iv94doi: 10.1093/ndt/gfu090
100. Nesterova G, et al., A Reference For People with Infantile Nephropathic Cystinosis, their Families, and Medical Team, Cystinosis Research Network 2012
101. Veys K R, et al., Nephropathic cystinosis: an update, *Wolters Kluwer Health, Volume 29 Number 2 April 2017*
102. Zachwieja J, Cystynoz - Współczesne poglądy n patogenezę i możliwości leczenia , *Przegląd lekarski*, 2006, 63, supl. 3, str. 29-31
103. Ballantyne AO, Scarvie KM, Trauner DA (1997) Academic achievement in individuals with infantile nephropathic cystinosis. *Am J Med Genet* 74:157–161
104. Williams BL, Schneider JA, Trauner DA (1994) Global intellectual deficits in cystinosis. *Am J Med Genet* 49:83–87
105. Ulmer FF, et al., Intellectual and motor performance, quality of life and psychosocial adjustment in children with cystinosis, *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1371–1378
106. Langman CB, Quality of Life is Improved and Kidney Function Preserved in Patientswith Nephropathic Cystinosis Treated for 2 Years withDelayed-Release Cysteamine Bitartrate, *Journal of Pediatrics*, Vol. 165, No. 3, September 2014

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach	9
Tabela 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: E72.0 – dane NFZ	10
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana	11
Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące produktu leczniczego Cystagon®	14
Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji [4].	16
Tabela 6. Wyniki wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczące preparatu Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej.....	19
Tabela 7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	25