

Instytut Arcana

Ul. Pfk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

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

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
	3
Indeks skrótów	4
1. Cel i metodyka	6
2. Populacja	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	7
2.3. Etiologia i patogenezą	8
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny	9
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie	9
2.6. Jakość życia	10
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	11
3. Interwencja oceniana	13
3.1. Informacje o interwencji ocenianej	13
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	15
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	15
4. Interwencje opcjonalne	17
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp	17
4.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej	17
4.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej	18
4.4. Wybór komparatora – podsumowanie	19
4.5. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	19
5. Wyniki zdrowotne	21
5.1. Punkty końcowe	21
5.2. Uzasadnienie użycia surogatów	22
6. Typ badania	23
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	24
8. Piśmiennictwo	25
9. Spis tabel	28

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

INDEKS SKRÓTÓW

AIF	Agenzia Italiana del Farmacia
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) według Światowej Organizacji Zdrowia
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCVA	Ostrość wzroku przy najlepszej korekcji (ang. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCCS	Gęstość kryształów cystyny oceniana wg. metodologii Gahla (ang. <i>Corneal Cystine Crystal Score</i>)
CCS	Grubość centralna rogówki (ang. <i>Central Corneal Thickness</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DCD	Głębokość osadzenia kryształów cystyny (ang. <i>Depth of Cystine Deposition</i>)
DMA	Danish Medicines Agency
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IOP	Cisnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>Intraocular Pressure</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVCM	Mikroskopia konfokalna in vivo (ang. <i>In Vivo Confocal Microscopy</i>)
MPD	Medical Product Database
MSPS	Ministerio de Sanidad y Política Social
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OCT	Optyczna Tomografia Koherencyjna (ang. <i>Optical Coherence Tomography</i>)
ODD	Open Drug Database
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

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

SMC	Scottish Medicines Consortium
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Board
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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 Cystadrops® (chlorowodorek cysteaminy) stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u osób dorosłych i dzieci powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Populację docelową stanowią zatem dorośli pacjenci i dzieci powyżej 2. roku życia z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [1], 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 [2,3] – 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 chorych z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej, 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 *Orphan Europe SARL*.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml krople do oczu, roztwór), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia objawów akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka osób dorosłych i dzieci powyżej 2. roku życia z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] preparat Cystadrops® stosowany jest w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o projekt programu lekowego *Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)* [62] populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej (w wieku powyżej 2 lat) u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogówce oka.

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

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Cystynozą należy do tzw. chorób rzadkich. Choroby rzadkie (ang. *orphan diseases*) to genetycznie uwarunkowane schorzenia o przewlekłym i ciężkim przebiegu, w około połowie ujawniające się już w wieku dziecięcym. W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej, dane schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ono nie więcej niż 5 na 10 000 osób [7].

Cystynozą po raz pierwszy została opisana przez Emila Aberhaldena w 1903 roku [8]. Opisał on przypadek 21-miesięcznego dziecka, w którego wątrobie i śledzionie obecne były kryształy cystyny. Przełom w badaniach nad cystynozą przyniosły lata 60. ub. wieku, kiedy to za pomocą chromatografii jonowymiennej udało się wykazać podwyższone stężenie cystyny w tkankach, przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu cystyny w surowicy krwi chorych osób [9]. Dzięki badaniom genetycznym z 1995 roku wykazano obecność nieprawidłowego genu CTNS na chromosomie 17p13 [10] a w roku 1998 udało się wyizolować ten gen, umożliwiając pełną diagnostykę genetyczną schorzenia [11].

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

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

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

Postać pozanerkowa (zwana również postacią oczną, ang. *ocular cystinosis*) uznawana jest za łagodniejszy wariant choroby, gdyż nie dochodzi w niej do uszkodzenia nerek. Ta postać cystynozy rozpoznawana jest głównie przez lekarzy okulistów u chorych w średnim wieku, zgłaszających się do specjalisty z powodu światłowstrętu. Badanie w lampie szczelinowej wykazuje obecność kryształów cystyny w rogówce i naczyniówce oka. Dodatkowo, kryształy stwierdza się w szpiku kostnym i w leukocytach, ale nie w obrębie nerek i siatkówki [8].

Odkładanie się cystyny w komórkach rogówki może doprowadzić do uszkodzenia oczu i powodować poważne problemy z widzeniem. Objaw ten towarzyszy każdej z form fenotypowych cystynozy, może jednak występować w różnych stopniach nasilenia. Dlatego produkt leczniczy Cystadrops® może być stosowany w obydwu formach cystynozy – w przypadku cystynozy nerkowej jako terapia add-on stosowana łącznie z doustną formą cysteaminy oraz w przypadku cystynozy ocznej – jako indywidualna terapia zapobiegająca wadom lub utracie wzroku [12, 13].

2.3. Etiologia i patogeneza

Cystynoza wywołana jest mutacją genetyczną genu *CTNS*, zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 17. Najczęściej występującą mutacją genu *CTNS* jest delecja odcinka o długości 57 kb. Ewolucyjnie jest to najstarsza ze znanych mutacji w obrębie tego genu, dotycząca około połowy wszystkich osób z cystynozą w populacji europejskiej i amerykańskiej. Ponadto, zidentyfikowano ponad 100 mutacji występujących w obrębie tego genu [14]. Na skutek mutacji dochodzi do niedoboru lub uszkodzenia struktury białka transportującego zwanego cystynozyną. Białko to w komórkach naturalnie transportuje cystynę z lizosomów – struktur komórkowych, które biorą udział w procesie trawienia wewnątrzkomórkowego. Kiedy cystynozyna jest uszkodzona lub jej brakuje – cystyna gromadzi się w lizosomach tworząc kryształy. Nagromadzenie cystyny w komórkach nerek, oka i innych narządów prowadzi do ich zniszczenia. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [12, 14].

Pacjenci z postacią nerkową cystynozy posiadają homozygotyczną mutację prowadzącą do całkowitej utraty funkcjonalności białka. Postać ta jest zdecydowanie najczęściej diagnozowana, stanowi ponad 95% przypadków [14]. Rzadsze i mniej ciężkie postaci fenotypowe cystynozy (forma pośrednia i forma oczna) wywołane są przez mutacje heterozygotyczne, lub przez mutacje punktowe nie przesuwające ramki odczytu, ewentualnie mutacje zlokalizowane poza eksonami, ale wpływające na ekspresję. Wspólne dla nich jest częściowe zachowanie funkcjonalności transporterów cytozyny, dzięki czemu jej poziom w lizosomach jest zbliżony do normalnego. W takich przypadkach nasilenie objawów choroby zwiększa się wraz z wiekiem, kiedy to stopniowo narasta poziom odkładającej się w komórkach cystyny, a sama cystynoza diagnozowana jest w późniejszym wieku. Przyjmuje się również, że w modyfikacji fenotypu pacjentów z cystynozą udział mają również czynniki środowiskowe, modulujące ekspresję genów [12]. Istnieją również przesłanki – pochodzące z badań z użyciem modeli zwierzęcych, w których wykonywano knock-out genu *CTNS* – wskazujące na możliwą rolę tła

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

genetycznego (przykładowo, częściową kompensację funkcji genu CTNS przez inne transportery) w kształtowaniu patologii choroby [15].

Kryształki cystyny tworzące się wewnątrz lizosomów są słabo rozpuszczalne w wodzie. Podczas gdy sam proces wytrącania kryształów w komórkach jest symptomem zaburzeń transportu cystyny, zakres formowania kryształów nie jest jedynym czynnikiem determinującym stopień uszkodzenia danej tkanki. Na przykład w wątrobie osób chorych na cystynozę odnotowuje się wysoki stopień formowania kryształów, jednak rzadko wywołuje to objawy kliniczne [14]. Najprawdopodobniej dzieje się tak dlatego, że niektóre narządy mają bardziej rozległe rezerwy funkcjonalne bądź wyższy wskaźnik rotacji komórek, co prowadzi do szybszej regeneracji.

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Akumulacja kryształów cystyny w obrębie rogówki i spojówki oka to objaw patognomoniczny (znamienny) dla cystynozy ocznej, co oznacza, że wystąpienie tego objawu u pacjenta najczęściej wystarcza do rozpoznania choroby [12].

Możliwie szybka i wiarygodna diagnoza w przypadku cystynozy jest kluczowa, ponieważ wczesne podjęcie leczenia ma duże znaczenie dla długoterminowego rokowania. Istnieją trzy główne metody diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie cystynozy:

- diagnostyka biochemiczna, w postaci oznaczenia poziomu cystyny w białych krwinkach z użyciem wysokosprawnej chromatografii cieczowej lub tandemowej chromatografii/spektrometrii masowej;
- diagnostyka molekularna, skierowana na detekcję mutacji w związonym z chorobą genie CTNS;
- obserwacja okulistyczna, zmierzająca do wykrycia kryształków cystyny w obrębie rogówki, kryształki pojawiają się u większości pacjentów z postacią nerkową około 12 miesiąca życia, w przypadku formy wyłącznie ocznej lub przejściowej – odpowiednio później, co odpowiada wolniejszej progresji choroby związanej z niecałkowitą utratą lizosomalnego transportu cysteiny [28].

Pacjenci z postacią nerkową zazwyczaj przejawiają objawy choroby, takie jak zespół Fanconiego (polidypsja, poliuria, hipofosfatemia, kwasica nerkowa i odwodnienie wynikające z poważnego deficytu resorpcji w kanalikach proksymalnych), zaburzenia wzrostu, krzywicę, we wczesnym dzieciństwie (wiek 6-12 miesięcy). W praktyce więc u tych pacjentów diagnoza opiera się o metody molekularne lub biochemiczne. Akumulacja kryształów w rogówce nasila się z wiekiem u praktycznie wszystkich pacjentów, niezależnie od typu choroby. Wraz z nią postępują i nasilają się stopniowo objawy okulistyczne: światłowstręt, ból i podrażnienie oczu, zaburzenia ostrości widzenia, wtórne mechaniczne uszkodzenia i infekcje gałki ocznej (mogące prowadzić do zmętnienia rogówki), później mogą pojawiać się objawy związane z siatkówką – retinopatie, jaskra z otwartym kątem przesączania. Ilość zakumulowanych kryształów oraz zakres zmian patologicznych w strukturze rogówki, możliwy do zaobserwowania w powierzchniowym badaniu z użyciem mikroskopu konfokalnego, korelują z objawami klinicznymi. W przypadku postaci ocznej, objawy okulistyczne dominują, aczkolwiek uważa się, że pacjenci powinni być monitorowani na wypadek pojawienia się również objawów nerkowych [14, 16].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby zależy od postaci (dziecięcej-nerkowej, pośredniej, ocznej). W postaci najbardziej typowej naturalny przebieg (bez terapii cysteaminą) postępuje od zespołu Fanconiego (ujawniającego się w wieku kilku miesięcy), poprzez chroniczną niewydolność nerek rozwijającą się w ciągu 2-3 lat, aż po schyłkową niewydolność nerek wymagającą dializy lub przeszczepu nerki w wieku 7-10 lat [14].

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

Pozanerkowe objawy również pojawiają się i nasilają stopniowo i obejmują liczne tkanki i narządy, skutkując poważnymi zaburzeniami układu krwiotwórczego, hormonalnego i nerwowego. Bez odpowiednio szybko wprowadzonej i rygorystycznie podtrzymywanej terapii cysteaminą przeżywalność, nawet po przeszczepie nerki, rzadko wykracza poza drugą dekadę życia [14, 16].

Objawy okulistyczne pojawiają się jako jedne z pierwszych i postępują w tempie zależnym od ciężkości deficytu transportu lizosomalnego, szybciej w przypadku nefropatycznej cystynozy, wolniej w przypadku cystynozy ocznej [17]. Rozwijające się objawy są wtórne wobec odkładania się kryształów: są to światłowstręt i wtórne przykurcze powiek spowodowane przez konieczność mrużenia oczu przy świetle, zaburzenia ostrości widzenia, objawy suchego oka wynikające z zaburzenia funkcji gruczołów łzowych, ból, wtórne infekcje i owrzodzenia rogówki [13, 16, 18]. Zwykle czas progresji od bezobjawowych kryształów do klinicznie istotnego światłowstrętu wynosi około 5-10 lat [13, 22].

Rokowania w naturalnym przebiegu choroby są niekorzystne – choroba postępuje, powodując kolejne powikłania, prowadzące w konsekwencji do utraty wzroku. W przeprowadzonym w latach '80. badaniu młodych dorosłych pacjentów z cystynozą po przeszczepieniu nerek, *Kaiser-Kupfer* i współpracownicy odnotowali znaczną utratę wzroku (20/200), utratę funkcji siatkówki i uszkodzenia przedniego segmentu oka związane z neowaskularyzacją, zrostami źrenicznymi i akumulacją cystyny w głębszych strukturach oka, w tym na soczewce [19]. W badaniu na większej grupie pacjentów również odnotowano znaczne zaburzenia lub całkowitą utratę wzroku u większości chorych po 20. roku życia [20]. Okres dojrzewania jest okresem krytycznym, w którym dochodzi do znacznego pogorszenia choroby – o ile u pacjentów poniżej 20. roku życia powikłania związane z przednim segmentem oka występują z częstością około 40%, o tyle już dekadę później nawet około 90% pacjentów jest nimi dotknięte [21].

Tabela 1. Progresja systemowych i okulistycznych objawów cystynozy postępujących wraz z wiekiem [17, 18, 19, 21]

Wiek	Objawy systemowe	Objawy okulistyczne
< 2 lat		Widoczna w badaniu akumulacja kryształów w rogówce
< 4 lat	Zaburzenia wzrostu, zespół Fanconiego, krzywica	Możliwe pierwsze objawy – światłowstręt, dyskomfort
< 10 lat	Niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy	Postępujący światłowstręt, skurcze powiek
10-20 lat	Schyłkowa niewydolność nerek, hipogonadyzm, opóźnione dojrzewanie	Uszkodzenie rogówki, chroniczny ból i podrażnienie oczu, częste objawy degeneracji siatkówki
> 20 lat	Miopatie, uszkodzenie układu nerwowego, cukrzyca typu I	Znaczne pogorszenie wzroku, częste i poważne uszkodzenia rogówki, zrosty źreniczne, neowaskularyzacja, w segmencie tylnym: retinopatia i jaskra

2.6. Jakość życia

Cystynoza jest chorobą ciężką, zasadniczo nieuleczalną (prawidłowo prowadzona terapia cysteaminą znacząco spowalnia jedynie w wielu przypadkach jej progresję) i zajmującą liczne narządy, co czyni ją poważnym obciążeniem dla chorego i jego otoczenia [14, 17].

Stosowanie doustnej formy cysteaminy (produkt leczniczy Cystagon®) nie ma wpływu na odkładanie kryształów cystyny w rogówce oka u osób chorych, gdyż rogówka jest narządem nieunaczynionym, stąd lek nie dociera do niej wraz z krwioobiegiem [24].

Objawy okulistyczne, nawet przy pomyślnych rokowaniach pod względem objawów nerkowych, mogą znacząco ograniczać pacjentom możliwość normalnego życia. Wielu pacjentów, zwłaszcza w wieku powyżej 10 lat [22]

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

cierpi na światłowstręt wywołujący dyskomfort nawet w normalnych, sztucznie oświetlonych pomieszczeniach. Fotofobia jest skomplikowanym fenomenem obejmującym nie tylko oko, ale również centralny układ nerwowy. Podejrzewa się, że istnieje ścisły związek między przewodnictwem bólowym i odczuwaniem natężenia światła, który w przypadku pacjentów z chronicznym światłowstrętem może utrzymywać się nawet po usunięciu bezpośredniej okulistycznej przyczyny. Dla pacjentów może mieć to szersze konsekwencje w postaci obniżenia progu odczuwania bólu i negatywnego oddziaływania zwrotnego z neurologicznymi problemami takimi jak bóle głowy czy zaburzenia nastroju [23].

Wtórne dolegliwości, związane z bólem i keratopatią, również mogą powodować znaczne utrudnienia w codziennym życiu i ograniczać aktywność chorych, pogarszając ostrość wzroku oraz komfort widzenia. Brak jest systematycznych badań nad jakością życia pacjentów z cystynozą w kontekście występujących u nich objawów, jednak można tutaj posłużyć się wynikami badań nad pacjentami z chronicznym zespołem suchego oka (kserooftalmią), u których występuje wiele z objawów podobnych do tych, jakie wiążą się z osadzaniem się kryształów cystyny w rogówce (takich jak chroniczny ból, podrażnienie, uczucie „ciała obcego w oku”, nadwrażliwość na światło), powodujących poważne problemy obciążające tych chorych. Na tej podstawie można podejrzewać, że przewlekłe objawy związane z chorobą rogówki mogą skutkować istotnym obniżeniem jakości życia pacjentów, zarówno w zakresie codziennego funkcjonowania [25], jak i w szerszym kontekście: samopoczucia i nastroju oraz jakości snu [26].

Przy braku właściwego leczenia wraz z wiekiem pojawiają się powikłania związane z siatkówką oraz poważne uszkodzenia segmentu przedniego, opisane powyżej [19, 20, 21]. Ich konsekwencje (ryzyko całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku) są istotnym zagrożeniem dla pacjenta.

Dolegliwości związane z okulistycznymi objawami cystynozy są u pacjentów z tą chorobą bardzo częste: w ankiętowym badaniu jakości życia 59 pacjentów w Niemczech, 10 chorych (17%) zgłaszało utratę ostrości wzroku, a 37 (63%) światłowstręt. Problemy okulistyczne były najczęściej występującym objawem związanym z cystynozą ujętym w tym badaniu. Jednocześnie, 46 osób miało orzeczenie o niepełnosprawności, a dwoje spośród 19 dorosłych respondentów zostało zmuszonych przez chorobę do rezygnacji z pracy lub nauki (choć nie sprecyzowano, jaka była tego bezpośrednia przyczyna) [27].

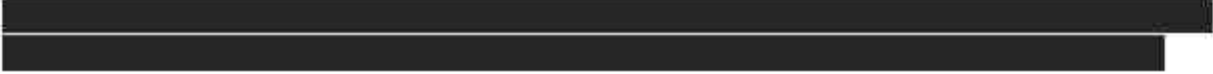
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cystynozą jest chorobą rzadką, zachorowalność (ang. *incidence*) szacowana jest na 0,4-1,0 przypadków na 100 000 urodzeń na podstawie danych z populacji europejskich (Francja, Niemcy, Szwecja, Dania) i australijskich [14]. Ponieważ najczęściej spotykana w populacji europejskiej mutacja jest relatywnie niedawna (pojawiła się na terenie Europy Zachodniej być może zaledwie kilkadziesiąt pokoleń temu) [17] i ma charakter recesywny, mogą występować duże regionalne różnice w częstości występowania choroby, między innymi ze względu na dryf genetyczny, masowe migracje [30] czy różny stopień pokrewieństwa (ang. *consanguinity*) w danej populacji. Średnia chorobowość (prewalencja) w Europie oceniana jest na mniej więcej 1,5 pacjenta na 100 000 [31]. Przykładowo, na terenie porównywalnego z Polską pod względem populacji kraju - Hiszpanii, zamieszkanego przez około 46,6 miliona obywateli, zarejestrowanych jest 56 pacjentów z cystynozą, co odpowiada około 1,2 przypadku na milion mieszkańców. Połowa z tych pacjentów to osoby dorosłe (dane za rok 2014 – [32]). Podobną ilość pacjentów zarejestrowano w Niemczech (dane za rok 2010) – na 81,75 miliona mieszkańców przypadało 89 chorych z cystynozą – około 1,1 przypadku na milion osób, a osoby dorosłe stanowiły około 40% [27]. Z kolei liczba pacjentów w Stanach Zjednoczonych wynosi około 500-600 osób, co przy populacji około 324 milionów obywateli przekłada się na prewalencję rzędu 1,5 do 1,9 zachorowań na milion [33].

Raport z rejestru PolTube (Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii) prowadzonego na potrzeby Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNefD) z 2016 podaje, że w Polsce występowanie cystynozy jest rzadsze, niż wynikałoby to z ogólnounijnych statystyk. Zarejestrowano 13 pacjentów (troje dzieci, 10 dorosłych),

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

a – według ocenianej przez autorów prevalencji na poziomie 1,7 na milion – w całym kraju może być około 64 chorych [34]. We wcześniejszym opracowaniu dotyczącym doustnego leczenia cystynozy z 2012 roku, („Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą” – [35]) przyjęto na podstawie dostępnych danych, że liczebność populacji pacjentów z cystynozą w Polsce może ogółem wynosić od 22 (wariant minimalny) do 61 (wariant maksymalny) osób.



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

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml, roztwór kropli do oczu) [6] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Cystadrops® (cysteamina 3,8 mg/ml krople do oczu, roztwór)
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: S01XA21. Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, inne produkty oftalmologiczne
Substancja czynna	Cysteamina (merkaptamina) w postaci chlorowodorku
Mechanizm działania	Cysteamina ogranicza gromadzenie się kryształków cystyny w rogówce, działając jako środek eliminujący cystyny poprzez przemianę cystyny w cysteinę i mieszany dwusiarczek cysteiny i cysteaminy.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	W leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Pomiedzy każdym zakraplaniem zaleca się zachować 4 godziny odstępu. Dawkę można stopniowo zmniejszać (do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli zakraplanej do każdego oka) w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło). W przypadku pominięcia przez pacjenta zakropienia jednej dawki należy go poinstruować, aby kontynuował leczenie, zakraplając kolejną dawkę. Dobowa dawka nie powinna przekraczać 4 kropli zakraplonych do każdego oka.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	Ciąża Całkowita zalecana dobową dawką cysteaminy zakraplanej do oczu nie przekracza około 0,4% największej zalecanej dawki cysteaminy podawanej doustnie w każdej grupie wiekowej. Ekspozycja ogólnoustrojowa cysteaminy po podaniu do oka jest w związku z tym niższa niż po podaniu doustnym. Pomimo, że nie należy się spodziewać wpływu na ciążę i karmienie piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na cysteaminę jest nieistotna, należy podjąć środki ostrożności podczas jednoczesnego leczenia cysteaminą podawaną doustnie. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wpływ nieleczzonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany. Z tego względu cysteaminy podawanej doustnie nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania produktu leczniczego, a pacjentka

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

Informacje	Dane
	<p>musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.</p> <p>Karmienie piersią</p> <p>Nie wiadomo, czy cysteamina przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz potomstwo, przeciwwskazane jest karmienie piersią przez kobiety przyjmujące cysteaminę.</p> <p>Plodność</p> <p>Brak dostępnych danych dotyczących wpływu cysteaminy na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Ponieważ całkowita zalecana dawka dobową cysteaminy nie przekracza około 0,4% największej zalecanej dawki cysteaminy podawanej doustnie w każdej grupie wiekowej, nie przewiduje się żadnych interakcji z doustnie podawanymi produktami leczniczymi.</p>
Działania niepożądane	<p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększone łzawienie, niewyraźne widzenie lub podrażnienie oka. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.</p> <p>Działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych oraz francuskiego programu NPU z zastosowaniem produktu leczniczego Cystadrops. Zgłaszane działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (na pacjenta).</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia oka</p> <p>Bardzo często: ból oka (H57.1), niewyraźne widzenie (H53), podrażnienie oka (H57.8), przekrwienie oka (H57.8), świąd oka (L29.8), zwiększone łzawienie (H57.8), wydzielina w oku (H57.8)</p> <p>Często: nietypowe odczucia wewnątrz oka (H57.9), suchość oka (H04.1), uczucie ciała obcego w oku (H57.9), obrzęk powiek (H01), podrażnienie powiek (H01), zaburzenia widzenia (H53), jęczmień (H0.0)</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Bardzo często: dyskomfort w miejscu zakraplania (głównie lepkość oczu i lepkość rzęs) (H57.8)</p> <p>Często: ból w miejscu zakraplania (H57.1)</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Orphan Europe SARL Immeuble „Le Wilson” 70 Avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux Francja</p>
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/15/1049/001</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>19.01.2017</p>

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

Informacje	Dane
Szczegółne warunki dopuszczenia	Nie dotyczy
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Tak
Status refundacyjny w Polsce	Nierefundowany

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – cysteaminy w postaci kropli do oczu (produkt leczniczy Cystadrops®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2018 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMIT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [37], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [38], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [39], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [40], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [41], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [42], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [43], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [45], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [46] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [47].

Na chwilę obecną (stan na dzień 30.01.2018 roku) zidentyfikowano 1 rekomendację finansową dotyczącą ocenianej interwencji wydaną przez AOTMIT. W opinii nr 14/2017 z dnia 1 grudnia 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops® (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml we wskazaniu cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), pozytywnie zaopiniowano zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops® w w/w wskazaniu. W uzasadnieniu opinii Prezes Agencji wskazuje, że dostępne dowody naukowe dostatecznie uzasadniają finansowanie ze środków publicznych kropli Cystadrops® [48].

Ponadto, na stronie francuskiej agencji HAS odnaleziono dokument z 1 marca 2017 roku, stwierdzający, że z uwagi na brak znaczącego wpływu produktu Cystadrops® na koszty ubezpieczenia zdrowotnego, Komisja nie przeprowadzi jego oceny klinicznej i ekonomicznej [44].

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – cysteaminy w postaci kropli do oczu (produkt leczniczy Cystadrops®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2018 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [49], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [40], HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [43], PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [50], PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [51], TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja)

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

[52], DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [53], CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [54], AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) (Włochy) [55], MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) (Hiszpania) [56], MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [zmiana adresu strony na www.kela.fi], ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [58] oraz HC (*Health Canada*) (Kanada) [59].

Zidentyfikowano decyzję szwedzkiej agencji TLV z 6 października 2017 roku [60], mówiącą, iż produkt leczniczy Cystadrops® nie jest już refundowany w Szwecji. W uzasadnieniu stwierdzono, że wysoki koszt terapii nie jest proporcjonalny do uzyskanych efektów klinicznych. Tym samym cofnięta została wcześniejsza decyzja (nr DN 1040/2017) dotycząca tymczasowej refundacji.

Na pozostałych przeszukanych stronach internetowych zagranicznych instytucji nie zidentyfikowano decyzji refundacyjnych dla ocenianej interwencji.

Ponadto, zgodnie z dodatkowymi danymi dostarczonymi przez Zleceniodawcę, produkt leczniczy Cystadrops® jest obecnie refundowany w następujących krajach europejskich: Austria, Niemcy, Wielka Brytania, Norwegia oraz Islandia.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

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

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4].

4.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoswiatowe, europejskie, amerykańskie). Ze względu na rzadkość występowania cystynozy, dostępność wytycznych klinicznych z tego zakresu jest ograniczona. Zidentyfikowano trzy dokumenty opisujące standardy leczenia cystynozy, sporządzone przez panele eksperckie [16, 29, 33]. Wytyczne te podkreślają konieczność szerokiej i multidyscyplinarnej opieki nad pacjentami chorymi na cystynozę.

Zgodnie z tymi założeniami, leczenie objawów związanych z akumulacją cystyny w obrębie oka powinno być niezbędnym elementem terapii. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono aktualne zalecenia postępowania klinicznego dotyczące leczenia okulistycznego u pacjentów z cystynozą.

Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawów akumulacji cystyny w oczach w przebiegu cystynozy

Źródło/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
European Society of Pediatric Nephrology, European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association (EU)/2014 [29]	Zaleca się miejscowe podawanie cysteaminę w postaci kropli 0,44-0,55% od 6 do 10 razy dziennie. Podkreślono problem kliniczny jakim jest słabe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) (w efekcie krople aplikowane są rzadziej). Cysteamina w formie lepkich kropli do oczu (produkt leczniczy Cystadrops®) wymieniona jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych.

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

Źródło/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
Cystinosis Research Network, National Institute of Health (USA)/2012 [33]	Zaleca się podawanie cysteaminy w postaci kropli (0,55%) od momentu pojawienia się objawów. Zalecane jest podawanie kropli co godzinę przez cały dzień. Pomocnicze środki: nawilżające krople („sztuczne łzy”), stosowanie ciemnych okularów i unikanie jaskrawego światła.
Panel ekspercki TCIS.bcn (Hiszpania)/2015 [16]	Zalecane jest podawanie cysteaminy w kroplach (0,55%) w dawce 1 kropla do każdego oka, 10-12 razy dziennie. Regularna kontrola okulistyczna (raz na rok) obejmująca badanie przedniego segmentu oka (rogówki, spojówek), badanie stanu siatkówki, tonometrię.
Podsumowanie europejskiej konferencji „Ophthalmology Cystinosis Forum”/2016 [64]	Podczas konferencji szeroko omówiono obecne metody diagnozowania i leczenia pacjentów z okulistycznymi powikłaniami cystynozy nefropatycznej. Przedstawiono i omówiono najnowsze dane pochodzące z prób klinicznych z udziałem kropli Cystadrops® (cysteamina w kroplach 0,55%), potwierdzając ich wysoką skuteczność i zalecając ich stosowanie w populacji pacjentów z objawami akumulacji kryształków cystyny w komórkach rogówki.
Praca poglądowa Veys i wsp., 2017 [65]	Autorzy najaktualniejszego przeglądu na temat klinicznych i terapeutycznych aspektów cystynozy wymieniają dwa preparaty z cysteaminą do stosowania w postaci kropli do oczu: zatwierdzony przez FDA Cystaran® 0,44% (USA) oraz dostępny w Europie i zatwierdzony przez EMA Cystadrops® 0,55%.

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi przez zagranicznych ekspertów zajmujących się leczeniem cystynozy [16, 29, 33, 64, 65], jedynym zalecanym i dostępnym lekiem stosowanym do leczenia okulistycznych objawów związanych z akumulacją w obrębie oka kryształów cystyny jest miejscowo podawana cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu. Zalecane jest częste podawanie leku (minimum 6 razy dziennie, optymalnie – nawet co godzinę), ponieważ tylko w taki sposób możliwe jest osiągnięcie skuteczności terapeutycznej.

Nie odnaleziono żadnego oficjalnego dokumentu, który stanowiłby polskie wytyczne odnośnie leczenia okulistycznych objawów cystynozy wynikających z akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka.



4.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [3].

Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z trudnością w wykazaniu aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną

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

w rozpatrywanym wskazaniu. Problem stanowi również brak badań porównawczych oraz niewielka ilość doniesień naukowych, wynikające z trudności w przeprowadzeniu miarodajnych badań naukowych w małych populacjach.

ustalono zatem, iż postępowaniem stosowanym u pacjentów z cystynozą z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka w Polsce jest stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), czyli zaleceń postępowania dla pacjentów, których celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję. W przypadku pacjentów z cystynozą takimi zaleceniami mogą być: stosowanie kropli nawilżających lub kropli o działaniu przeciwzapalnym w przypadku wystąpienia u tych pacjentów infekcji w obrębie oka oraz noszenie przyciemnianych okularów w celu łagodzenia objawów związanych z występującym światłowstrętem.

Należy również podkreślić, że w opinii AOTMIT dotyczącej finansowania leku Cystadrops® w ramach RDTL wskazano, iż: „W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu. Na rynku polskim nie ma obecnie innych refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających cysteaminę stosowaną w kroplach. Nie zidentyfikowano również leków generycznych we wnioskowanym wskazaniu. Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest brak leczenia, co jest zgodne z opiniami ekspertów.” [48]

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego ustalone w opinii AOTMIT [48] oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji w tym przypadku jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).

4.4. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 4. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne polskie	Wytyczne kliniczne zagraniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka	Refundacja w Polsce	Czy uwzględnić jako komparator?
Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie dotyczy	Tak: to porównanie będzie wymagane przez AOTMIT

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

Wraz z wprowadzeniem do terapii cystynozy doustnej cysteaminy jako pierwszej formy leczenia przyczynowego, wielu pacjentów z tą chorobą uzyskało znaczące wydłużenie życia wolnego od schyłkowej niewydolności nerek, która u pacjentów leczonych jedynie objawowo rozwija się zwykle jeszcze przed osiągnięciem wieku 10 lat. Mają również szansę uniknięcia wielu objawów pozanerkowych (takich jak cukrzyca, miopatia, zaburzenia neurologiczne), których rozwinięcie się zostaje częściowo lub całkowicie zahamowane przez cysteaminę [14].

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

Wobec tego zwraca się szczególną uwagę na długoterminowe skutki, które miały mniejsze znaczenie przed wprowadzeniem terapii cysteaminą z powodu ciężkiego przebiegu choroby, ale nabierają znaczenia u pacjentów leczonych obecnie [14]. Objawy okulistyczne takie jak światłowstręt, skurcze powiek, bolesne uszkodzenia rogówki narastają z czasem i są uciążliwe dla pacjentów, utrudniając im codzienne funkcjonowanie [13, 18]. Bez zastosowania przyczynowego leczenia w postaci kropli z cysteaminą, odkładanie się kryształów cystyny postępuje, czemu towarzyszą cięższe objawy i częstsze powikłania. W populacji 172 pacjentów leczonych w latach 1976-2000 (a więc częściowo po wprowadzeniu doustnie podawanej cysteaminy do leczenia cystynozy, jednak przed upowszechnieniem się leczenia miejscowego w postaci kropli do oczu) w USA, przebadanych przez Tsilou i współpracowników, 75% osób w wieku 20-30 lat i 87% pacjentów po 30. roku życia cierpiało z powodu zmian patologicznych w obrębie przedniego segmentu oka [18]. Często były to powikłania poważne, zagrażające trwałym pogorszeniem lub całkowitą utratą wzroku.

W związku z tym, niezwykle ważną niezaspokojoną potrzebą medyczną pacjentów z cystynozą jest zapewnienie im dostępu do skutecznej metody leczenia objawów wywołanych odkładaniem się cystyny w gałce ocznej. Jej realizacja pomogłaby tym pacjentom zachować zdolność prawidłowego widzenia w ciągu wielu dekad życia, których pacjenci leczeni dzisiaj mogą się spodziewać wobec wciąż poprawiających się prognoz odnośnie przeżywalności [61].

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

5. WYNIKI ZDROWOTNE

5.1. Punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W oparciu o przegląd dostępnej literatury []nymi dokonano wyboru następujących punktów końcowych, posiadających znaczenie kliniczne:

Punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce względem wartości początkowej (analiza IVCM) – ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej *in vivo* (IVCM) w całej rogówce oka (ocena gęstości kryształów, w skali od 0 do 4, gdzie: 0 = brak kryształów; 1 = < 25% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 2 = 25% - 50% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 3 = 50% - 75% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym; 4 = 75% - 100% kryształów widocznych w obrazie mikroskopowym);
- Zmiana ilości kryształów cystyny w poszczególnych warstwach rogówki: ilość kryształów cystyny oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej *in vivo* (analiza IVCM) w poszczególnych warstwach rogówki oka (nabłonek, nabłonek podstawny, błona Bowmana, powierzchniowy zrąb rogówki, środkowy zrąb rogówki, głęboki zrąb rogówki) według skali 0-4 (opisano powyżej);
- Zmiana ilości kryształów cystyny w rogówce oceniana na podstawie fotografii wykonanej w lampie szczelinowej w całej rogówce oka wg skali Gahla (parametr CCCS – *corneal cystine crystal score*) – możliwe wyniki zawierają się w przedziale od 0 (brak kryształów) do 3 (największa rozpoznawalna gęstość kryształów) z odstępami 0,25;
- Głębokość osadzania się kryształów cystyny [μm] – głębokość osadzania się kryształów cystyny (DCD, ang. *depth of crystal deposition*) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (ang. *optical coherence tomography, OCT*) przedniego odcinka gałki ocznej;
- Nasilenie światłowstrętu w skali ocen 0-5 (gdzie 0 to brak światłowstrętu, a 5 – ekstremalny światłowstręt) [63];

Punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Miejscowe reakcje niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, podrażnienie, pieczenie);

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

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

5.2. Uzasadnienie użycia surogatów

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Ze względu na fakt, iż analizowane w niniejszym raporcie podstawowe punkty końcowe (m.in. gęstość kryształów cystyny w rogówce, głębokość osadzania kryształów, grubość rogówki) 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, [REDACTED] oraz w związku z faktem, że w omawianych badaniach powyższy parametr stanowił kluczowy punkt oceny choroby.

Przydatność surogatowych punktów końcowych, takich jak zmiana ilości kryształów rogówce (mierzona w badaniu lampą szczelinową lub z użyciem mikroskopii konfokalnej *in vivo* - IVCM) oraz głębokość ich depozycji, wynika z dwóch przesłanek. Po pierwsze, obydwa te parametry istotnie korelują z objawami klinicznymi takimi jak światłowstręt (większe zagęszczenie kryształów oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia silniejszej fotofobii) [22, 24]. Po drugie, są one używane w praktyce klinicznej do oceny odpowiedzi na leczenie i dobierania dawki leków (częstości podawania kropli) [24]. W niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym zaproponowano wystandaryzowane metody oceny okulistycznej pacjentów z cystynozą, które są zgodne z doбором punktów końcowych w ramach niniejszego raportu HTA [63].

[REDACTED]

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

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cystadrops®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

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

7. 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 Cystadrops®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Pacjenci dorośli i dzieci powyżej 2. roku życia cierpiący z powodu odkładania się kryształów cystyny w komórkach rogówki w przebiegu wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej
Interwencja	Produkt leczniczy Cystadrops® (chlorowodorek cysteaminy) w postaci kropli (3,8 mg/ml), podawany miejscowo, do oczu
Komparator	Najlepsza terapia podtrzymująca BSC (ang. <i>best supportive care</i>)
Wyniki zdrowotne	<p>Punkty końcowe - skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ilości kryształów cystyny względem wartości początkowej oceniana na podstawie mikroskopii konfokalnej <i>in vivo</i> (IVCM) – ogółem dla całej rogówki oraz w poszczególnych jej warstwach, zmiana ilości kryształów cystyny oceniana w lampie szczelinowej zgodnie z klasyfikacją Gahl'a – parametr CCCS, nasilenie światłowstrętu – ocena dokonywana przez lekarza i przez pacjenta, głębokość odkładania się kryształów - DCD (and. <i>depth of crystal deposition</i>) (inaczej grubość kryształów) oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT); <p>Punkty końcowe - bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, miejscowe reakcje niepożądane podczas zakraplania (m.in. ból, podrażnienie, pieczenie), parametry okulistyczne: grubość centralna rogówki [μm] oceniana za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej przedniego odcinka gałki ocznej (analiza OCT), (CCT, ang. <i>central corneal thickness</i>), ostrość wzroku wyrażona jako średnie wartości logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości (logMAR) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), wrażliwość na kontrast (jednostki logarytmiczne – minimalny postrzegany kontrast), ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure, IOP</i>), [mmHg] – zmiany tych parametrów podczas terapii mogą świadczyć o negatywnym wpływie terapii na narząd wzroku pacjentów.
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p> <p>Inne badania, w tym obserwacyjne</p>
Inne	<p>Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.</p> <p>Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*</p>

* W analizie wykonalności raportu HTA uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2017 r.)

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne 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.
4. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
5. Obwieszczenie z dnia 31 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 45).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cystadrops® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
7. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie+profilaktyka/choroby-rzadkie/> (dostęp: lipiec 2017)
8. Zachwieja J. Cystynozą - choroba sieroca. Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia. *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 3:29-31.
9. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science*, 1967, 157: 1321-322.
10. McDowell GA, Gahl WA, Stephenson LA, i wsp. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Genetics*, 1995; 10: 246 – 248.
11. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, i wsp. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998, 18(4):319-24.
12. Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, Ramaesh K. Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clinical Ophthalmology*, 2014;8:2077-2084.
13. Radojkovic B. Cysteamine eye drops in the treatment of cystinosis - an Australian perspective. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 2015: 440 – 445
14. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(1): 47 – 47
15. Nevo N, Chol M, Bailleux A, Kalatzis V, Morisset L, Devuyt O, Gubler MC, Antignac C. Renal phenotype of the cystinosis mouse model is dependent upon genetic background. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Apr;25(4):1059-66
16. Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M, Fernandez-Polo A, Gamez J, Garcia-Villoria J, Monteczuma EL, Leyes P, Martin-Begue N, Oppenheimer F, Perello M, Morell GP, Torra R, Santandreu AV, Guell A. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35(3): 304 – 321
17. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(2), 111-121
18. Tsilou ET, Zhou M, Gahl WA, Sieving PC, Chan C. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Infantile Nephropathic Cystinosis: Report of a Case and Review of the Literature. *Survey of Ophthalmology*. 2007 ; 52(1): 97-105.
19. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Archives of Ophthalmology*. 1986 May;104(5):706-11.
20. Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA*. 1993 Nov 10;270(18):2200-4.
21. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Gahl W, Kaiser-Kupfer MI. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea*. 2002 Mar;21(2):173-6.
22. Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin FB, Labbe A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: An in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015; 56(5): 3218 – 3225

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

23. Digre KB, Brennac KC. Shedding Light on Photophobia. *Journal of Neuroophthalmology*. 2012, 32(1) 68-81.
 24. Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, Niaudet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: The Cystadrops OCT-1 study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 111(3): 314 - 320
 25. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Mar;143(3):409-15. Epub 2007 Jan 2.
 26. Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Kishimoto T, Mimura M, Tsubota K. Sleep and mood disorders in dry eye disease and allied irritating ocular diseases. *Scientific Reports* 2016. 2016; 6: 22480.
 27. Latta A, Selbshilfe C. Clinical Situation of Patients with Cystinosis in Germany. *Pediatric Nephrology*. 2010; 25:1779–2004
 28. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal Crystals in Nephropathic Cystinosis: Natural History and Treatment with Cysteamine Eyedrops. *Molecular Genetics and Metabolism* 71, 100–120 (2000)
 29. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labb?? A, Cherqui S, Goodyer P, Janssen MC, Greco M, Topaloglu R, Eienberg E, Dohil R, Trauner D, Antignac C, Cochat P, Kaskel F, Servais A, hl E, Niaudet P, Van't Hoff W, Gahl W, Levtchenko E Nephropathic cystinosis: An international consensus document *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29: iv87 - iv94
 30. Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Ługowska A, Górska D. The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland. *European Journal of Pediatrics*. 2001 Apr;160(4):261-2.
 31. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf] (dostęp: lipiec 2017).
 32. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, Muñoz MA, Cantarell C, Gil Calvo M, Romero R, Valenciano B, García-Nieto V, Sanahuja MJ, Crespo J, Justa ML, Urisarri A, Bedoya R, Bueno A, Daza A, Bravo J, Llamas F, Jiménez Del Cerro LA. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Mar;30(3):475-80.
 33. Nestorova G, Gahl WA. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care. *Cystinosis Research Network*. [<https://cystinosis.org/images/what-is/Cystinosis%20Standards%20of%20Care%20June%2019%202012.pdf>]
 34. Zaniew M, Szczepa M, Moczulska A, Rogowska-Kalisz A, Mizerska-Wasiak M, Gadomska-Prokop K, Niemirska A, Załuska I, Wasilewska A, Tkaczyk M, Pawlaczek K, Zawadzki J, Sikora P. Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce - dane z rejestru POLtube Genetyczny Rejestr Tubulopatii. 2016 [<http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2014/09/POLtube-report-maj-2016.pdf>]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
37. AOTMIT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: styczeń 2018)
 38. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (dostęp: styczeń 2018)
 39. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: styczeń 2018)
 40. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (dostęp: styczeń 2018)
 41. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: styczeń 2018)
 42. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (dostęp: styczeń 2018)
 43. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: styczeń 2018)
 44. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dc_2017_0026_absence_impact_significatif_produit_cystadrops_cd_2017_03_01_vd.pdf (dostęp: styczeń 2018)
 45. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (dostęp: styczeń 2018)
 46. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/> (dostęp: styczeń 2018)
 47. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: styczeń 2018)

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

48. Opinia nr 14/2017 z dnia 1 grudnia 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml we wskazaniu cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2017
 49. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl> (dostęp: styczeń 2018)
 50. PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) <http://pharmac.govt.nz/> (dostęp: styczeń 2018)
 51. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) <http://www.pbs.gov.au/> (dostęp: styczeń 2018)
 52. TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) <http://www.tlv.se> (dostęp: styczeń 2018)
 53. DMA (Danish Medicines Agency) <http://www.medicinpriser.dk/> (dostęp: styczeń 2018)
 54. CVZ (College voor zorgverzekeringen) <https://www.medicijnkosten.nl/> (dostęp: styczeń 2018)
 55. AIF (Agenzia Italiana del Farmacia) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (dostęp: styczeń 2018)
 56. MSPS (Ministerio de Sanidad y Política Social) <http://www.msssi.gob.es/> (dostęp: styczeń 2018)
 57. MPD (Medical Product Database) http://asiointi.keela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (dostęp: styczeń 2018)
 58. ODD (Open Drug Database) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (dostęp: styczeń 2018)
 59. HC (Health Canada) <https://www.canada.ca/en/health-canada.html> (dostęp: styczeń 2018)
 60. https://www.tlv.se/download/18.7e3d365215ec82458643d5f8/1510316394618/bes171006_cystadrops.pdf (dostęp: styczeń 2018)
 61. Van Stralen KJ1, Emma F, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F, Laube GF, Lewis MA, Levchenko EN. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011 Oct;6(10):2485-91.
-
63. Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther.* 2017, 6(1):93-104.
 64. Ophthalmology Cystinosis Forum, 5th December 2016 in Vienna, Austria. *EMJ Nephrol.* 2017;5[Suppl 4]:2-9.
 65. Veys KR, Elmanem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Apr;29(2):168-178.

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

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Progresja systemowych i okulistycznych objawów cystynozy postępujących wraz z wiekiem [17, 18, 19, 21]	10
Tabela 2. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]	13
Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawów akumulacji cystyny w oczach w przebiegu cystynozy	17
Tabela 4. Podsumowanie wyboru komparatora	19
Tabela 5. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	24