

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

2017012471

Datum 23 maart 2017
Betreft GVS rapport 17/02 cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie
2017012471

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2016 (CIBG-16-03219) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Cysteamine met vertraagde afgifte is beschikbaar als harde maagsapresistente capsules. Elke capsule bevat 25 mg of 75 mg cysteamine (als mercaptamine bitartraat).

Het is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de stapeling van cystine in sommige cellen (bijv. leukocyten, spier- en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierinsufficiëntie.

De startdosis is 1/6 tot 1/4 van de beoogde onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag, verdeeld in twee doses gegeven om de 12 uur. De dosering kan worden verhoogd indien de leukocytaire cystine concentratie > 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft en indien dit wordt getolereerd. De maximale aanbevolen dosering van cysteamine is 1,95 gram/m²/dag.

Uitkomst beoordeling

Uit de overwegingen in het GVS rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport komt naar voren dat er geen aangetoonde klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen cysteamine met vertraagde afgifte en cysteamine met directe afgifte. Ook op basis van de overige criteria kan worden gesproken van onderlinge vervangbaarheid.

Geconcludeerd kan worden dat cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®). Cysteamine met directe afgifte is reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1B.

Advies

Op grond van bovenstaande kan cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster tezamen met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®). De standaarddosering van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) en met directe afgifte (Cystagon®) kan worden gesteld op 2 gram per dag.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
23 maart 2017

Onze referentie
2017012471

GVS-rapport 17/02
Cysteamine met vertraagde afgifte
(Procysbi®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 27 februari 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016089208
Volgnummer	2016136039
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Bijlagen	Farmacotherapeutisch rapport cysteamine met vertraagde afgifte

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—4

- 1.1 Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)—4
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—4

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—5

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—5
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied^{1,2}—5
 - 2.1.2 Gelijke toedieningweg^{1,2}—5
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie^{1,2}—5
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen^{1,2,3}—5
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—6
- 2.3 Standaarddosis—6
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Conclusie plaatsing in GVS—8

4 Literatuur—9

1 Inleiding

In de brief van 14 november 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®).

1.1 Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)

Samenstelling¹

Maagsapresistente capsules met 25, 75 mg cysteamine (als mercaptamine bitartraat), in een verpakking van respectievelijk 60 en 250 capsules.

Geregistreerde indicatie¹

Behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de accumulatie van cystine in cellen (bijv. leukocyten, spier en lever cellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en, indien behandeling vroegtijdig wordt gestart, wordt de ontwikkeling van nierfalen vertraagd.

Dosering¹

Nieuw gediagnosticeerde volwassenen

Start met 1/6 tot 1/4 van de beoogde onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag, verdeeld in twee doses gegeven om de 12 uur. De dosering kan worden verhoogd indien de leukocytaire cystine concentratie > 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft en indien dit wordt getolereerd. De maximale aanbevolen dosering van cysteamine is 1,95 gram/m²/dag.

Nieuw gediagnosticeerde kinderen

De beoogde onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag kan worden benaderd door zowel lichaamsoppervlakte als gewicht te hanteren bij het bepalen van de aanbevolen dagdosis, verdeeld in twee doses gegeven om de 12 uur.

Weight in kilograms	Recommended dose in mg Every 12 hours
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1000

1.2

Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er is een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'bewezen nefropathische cystinose'. Dit betreft cysteamine met directe afgifte (Cystagon®), welke is geplaatst op bijlage 1B.

De standaard behandeling van nefropathische cystinose richt zich op het uitstellen van renale en extra-renale complicaties en het verlengen van de levensverwachting van de patiënt. Patiënten met nefropathische cystinose worden op dit moment behandeld met oraal cysteamine (ook wel mercaptamine genoemd) met directe afgifte (Cystagon®). Dit is de enige voor nefropathische cystinose geregistreerde behandeling (sinds het jaar 1997) die gericht is op remming van de progressie van de ziekte.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt daarom cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied^{1,2}*

Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) is, net als cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) geregistreerd voor behandeling van 'bewezen nefropathische cystinose'. Beide middelen bevatten dezelfde werkzame stof.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningweg^{1,2}*

Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) wordt, net als cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®), oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie^{1,2}*

Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) is, net als cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®), bestemd voor toepassing zowel bij kinderen als bij volwassenen. Er is echter geen sprake van een specifieke toedieningsvorm voor kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen^{1,2,3}*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van cysteamine met directe afgifte. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Conclusie: de gunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte komen overeen met die van cysteamine met directe afgifte.
Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ongunstige effecten

Conclusie: de ongunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte komen overeen met die van cysteamine met directe afgifte.
Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Toepasbaarheid

Conclusie: de toepasbaarheid van cysteamine met vertraagde afgifte is vergelijkbaar met die van cysteamine met directe afgifte.
Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Gebruiksgemak

Cysteamine met vertraagde afgifte wordt om de 12 uur toegediend, terwijl cysteamine met directe afgifte om de 6 uur moet worden toegediend wat ook een nachtelijke inname impliceert. Het gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte lijkt hierdoor groter. Echter, op basis van onzekerheden met betrekking tot een verschil in therapietrouw en het effect daarvan op lange termijn uitkomsten, tezamen met een niet aangetoond verschil in effect op de kwaliteit van leven en op de ongunstige effecten, kan niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten.

Conclusie: cysteamine met vertraagde afgifte heeft een overeenkomend gebruiksgemak in vergelijking met cysteamine met directe afgifte.

Voor verdere onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen cysteamine met vertraagde afgifte en cysteamine met directe afgifte bestaan.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) is onderling vervangbaar met cysteamine met directe afgifte, die opgenomen is op lijst 1B.

2.3 Standaarddosering

Er is een DDD vastgesteld voor de werkzame stof cysteamine (ofwel mercaptamine, ATC code A16AA04). Dit betreft 2 gram per dag. De standaarddosering van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) en met directe afgifte (Cystagon®) kan daarmee worden gesteld op 2 gram per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster tezamen met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®). De standaarddosis van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) en met directe afgifte (Cystagon®) kan worden gesteld op 2 gram per dag.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) kan worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster tezamen met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®). De standaarddosis van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) en met directe afgifte (Cystagon®) kan worden gesteld op 2 gram per dag.

4 Literatuur

- 1 EMA. SPC cysteamine maagsapresistente capsules (Procysbi®). 2016. URL; [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf)
- 2 EMA. SPC cysteamine (Cystagon®). 2014. URL; [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf)
- 3 EMA. EPAR cysteamine maagsapresistente capsules (Procysbi®). 2013. URL; [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf)

Farmacotherapeutisch rapport cysteamine
met vertraagde afgifte (Procysbi®) bij de
behandeling van bewezen nefropathische
cystinose

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 27 februari 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016089208
Volgnummer	2016133150
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 2

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15
2.1	Zoekstrategie 15
2.2	Databases & websites 15
2.3	Selectiecriteria 15
3	Resultaten 17
3.1	Resultaten literatuursearch 17
3.2	Gunstige effecten 17
3.3	Ongunstige effecten 25
3.4	Ervaring 29
3.5	Toepasbaarheid 29
3.6	Gebruiksgemak 30
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 33
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 35
4.1	Oud advies 35
4.2	Nieuw advies 35
5	Literatuur 37
	Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van cysteamine met vertraagde afgifte bij de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine met vertraagde afgifte is daarbij vergeleken met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van bewezen nefropathische cystinose, cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van cysteamine met directe afgifte (Cystagon®).

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van cysteamine met vertraagde afgifte.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 27 februari 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Nefropathische, ofwel infantiele, cystinose is een zeldzame autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een genetische mutatie in het CTNS gen wat resulteert in een dysfunctionele cystinosine transporter. De cystinosine transporter transporteert cystine uit de lysosomen naar het cytoplasma alwaar cystine kan worden gereduceerd tot cysteine. In het geval van nefropathische cystinose is dit transport van cystine defect waardoor cystine zich ophoopt in de lysosomen. Hierdoor ontstaan cystine kristallen en vindt celdood plaats wat leidt tot progressieve orgaanschade. De nieren worden primair aangetast, maar ophoping van cystine vindt tevens plaats in cellen in de hersenen, cornea, conunctiva, beenmerg, lymfeknopen, leukocyten, en in andere organen. Er zijn meer dan 90 verschillende mutaties in het CTNS gen omschreven. Mutaties die leiden tot een minder ernstig defect van de cystinosine transporter veroorzaken juveniele cystinose en oculaire, ofwel volwassen, cystinose. Juveniele cystinose kenmerkt zich door mildere symptomen en een langzamere progressie. Oculaire (volwassen) cystinose kenmerkt zich door het optreden van voornamelijk oculaire symptomen. Nefropathische cystinose is echter verantwoordelijk voor 95% van alle vormen van cystinose.¹

1.1.2 *Symptomen*

Het natuurlijke beloop van nefropathische cystinose is progressief en kenmerkt zich door schade of falen van de nieren en van andere organen en vroegtijdige sterfte. De eerste symptomen ontstaan op een leeftijd van 6 – 12 maanden en zijn gerelateerd aan het renale Fanconi syndroom (de nier tubuli scheiden hierbij overmatige hoeveelheden glucose, bicarbonaat, fosfaten, en urinezuur uit in de urine). Dit betreffen o.a. groeiachterstand, rachitis (vergroeiingen van het bot), overmatige dorst en plassen, elektrolyten en mineralen tekort, gastro-intestinale problemen (braken en obstipatie) en periodes van uitdroging. Bij een natuurlijk beloop treedt eindstadium nierfalen op bij een leeftijd van ongeveer 10 jaar.¹⁻³

Een definitieve diagnose wordt gesteld door het detecteren van een verhoogde concentratie van cystine in leukocyten. Over het algemeen hebben patiënten met nefropathische cystinose een leukocyttaire cystine concentratie > 2 nmol hemicystine/mg eiwit. Dit betreft < 0,2 nmol hemicystine/mg eiwit bij een populatie zonder nefropathische cystinose.¹ Daarnaast zijn cystine kristallen in het hoornvlies altijd aanwezig vanaf een leeftijd van ongeveer 18 maanden en deze vormen vaak een bevestiging van de diagnose.

Sinds de introductie van niervervangende therapie komen de extra-renale complicaties door accumulatie van cystine in andere organen meer tot uiting. De continue cystine accumulatie in de andere organen resulteert o.a. in hypothyreoïdie, schade aan het netvlies en hoornvlies, diabetes mellitus, neuromusculaire aandoeningen (verminderde pulmonaire functie, myopathie, slikproblemen, andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel), vasculaire calcificaties, pancytopenie, en hypogonadisme bij mannen. Hypothyreoïdie, diabetes mellitus en neuromusculaire aandoeningen zijn de meest voorkomende niet-renale complicaties bij nefropathische cystinose. Deze komen, bij een natuurlijk beloop, voor bij respectievelijk 97%, 90%, en 61% van de patiënten op een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 12, 14, en 22 jaar.²

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De wereldwijde incidentie van cystinose is ongeveer 0,5 tot 1 per 100.000 levendgeborenen. Hiervan bedraagt ongeveer 95% nefropathische cystinose.^{1,4}

Op basis van het aantal levendgeborenen van gemiddeld ongeveer 200.000 per jaar is de incidentie van Nederland circa 1 tot 2 nieuwe patiënten per jaar.⁵

Het Nederlandse expertisecentrum (Radboud UMC) geeft aan dat er momenteel in Nederland 48 patiënten zijn met bewezen nefropathische cystinose, waarvan 24 kinderen en 24 volwassenen. Daarbij wordt de aanname gemaakt dat de kinderen gelijkmatig zijn verdeeld tussen de leeftijdscategorieën 0-9 jaar en 10-17 jaar.

1.1.4 *Ernst*

Nefropathische cystinose is een ernstige lysosomale stapelingsziekte die, indien onbehandeld, gepaard gaat met eindstadium nierfalen op een leeftijd van 10 jaar. Ernstige, extra-renale, complicaties ontstaan meestal vanaf een leeftijd van 10 jaar. Er is sprake van een fors verminderde levensverwachting waarbij patiënten gemiddeld niet ouder worden dan 30 jaar indien de renale complicaties worden behandeld met niervervangende therapie.¹

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling^{1,6}*

Volgens het internationale consensus document richt behandeling van nefropathische cystinose zich op het uitstellen van renale en extra-renale complicaties en het verlengen van de levensverwachting van de patiënt.¹ Patiënten met nefropathische cystinose worden op dit moment behandeld met oraal cysteamine (ook wel mercaptamine genoemd) met directe afgifte. Dit is de enige voor nefropathische cystinose geregistreerde behandeling (sinds het jaar 1997) die gericht is op remming van de progressie van de ziekte. De behandeling met cysteamine moet op een zo vroeg mogelijke leeftijd worden ingezet.

Het renale Fanconi syndroom wordt behandeld met voldoende waterinname / mineralen, en nierfalen met dialyse en niertransplantatie. Na een niertransplantatie is behandeling met immunosuppressiva aangewezen. Tevens kan aanvullende behandeling nodig zijn t.g.v. extra-renale complicaties en wordt bij groeiachterstand groeihormoon ingezet. Protonpomp remmers worden frequent ingezet om de cysteamine geïnduceerde klachten van zuurbranden tegen te gaan.

De enig beschikbare biomarker, gebruikt voor het instellen van de behandeling met cysteamine en tevens voor het meten van het succes van behandeling met cysteamine (de mate van lysosomale cystine depletie), is de leukocytaire cystine concentratie welke 3 – 4 keer per jaar wordt gemonitord.^{1,6}

1.1.6 *Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) 25 mg, 75 mg maagsapresistente capsules*

1.1.6.1 *Geregistreerde indicatie⁷*

Behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de accumulatie van cystine in cellen (bijv. leukocyten, spier en lever cellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en, indien behandeling vroegtijdig wordt gestart, wordt de ontwikkeling van nierfalen vertraagd.

1.1.6.2 *Dosering⁷*

Nieuw gediagnosticeerde volwassenen

Start met 1/6 tot ¼ van de beoogde onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag,

verdeeld in twee doses gegeven om de 12 uur. De dosering kan worden verhoogd indien de leukocytaire cystine concentratie > 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft en indien dit wordt getolereerd. De maximale aanbevolen dosering van cysteamine is 1,95 gram/m²/dag.

Nieuw gediagnosticeerde kinderen

De beoogde onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag kan worden benaderd door zowel lichaamsoppervlakte als gewicht te hanteren bij het bepalen van de aanbevolen dagdosis, verdeeld in twee doses gegeven om de 12 uur.

Weight in kilograms	Recommended dose in mg Every 12 hours
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1000

Overzetten van cysteamine met directe afgifte naar maagsapresistente capsules (vertraagde afgifte)

Patiënten kunnen worden overgezet op een dagdosis die gelijk is aan de dagdosis die werd gehanteerd bij de behandeling met cysteamine met directe afgifte. De leukocytaire cystine concentratie moet na 2 weken worden bepaald en vervolgens elke 3 maanden om een optimale dosering te bereiken.

Het moment van meten van de leukocytaire cystine concentratie is 12,5 uur na de avonddosering, ofwel 30 minuten na de opeenvolgende ochtenddosering.

1.1.6.3

Werkingsmechanisme

Cysteamine zorgt binnen lysosomen voor een uitwisselingsreactie waarbij het opgehoopte cystine wordt omgezet in cysteine en een gemengd disulfide van cysteine en cysteamine. Anders dan cystine kunnen beide stoffen het lysosoom verlaten.

1.1.6.4

Bijzonderheden

De Europese Commissie heeft aan cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules) in 2013 de status van weesgeneesmiddel toegekend voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose.⁸ Op dit moment worden studies uitgevoerd naar de effectiviteit van cysteamine bij andere indicaties zoals cystische fibrose en non-alcoholic fatty-liver disease bij kinderen.

1.2

Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1

Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules) (Procysbi®) bij bewezen nefropathische cystinose

vergeleken met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®)?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met bewezen nefropathische cystinose

1.2.3 *Interventie*

Cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules) in een onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag (volwassenen), of op geleide van het lichaamsgewicht (kinderen), verdeeld over twee doses die om de twaalf uur worden toegediend.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®), in een onderhoudsdosering van 1,3 gram/m²/dag (volwassenen), of op geleide van het lichaamsgewicht (kinderen), verdeeld over vier doses die om de zes uur worden toegediend.^{1,6}

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

De aanvrager claimt dat cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutische meerwaarde heeft boven cysteamine met directe afgifte vanwege het minder frequente en flexibelere doseringsregime, de geringere bijwerkingen, de toegenomen therapietrouw en de verbeterde kwaliteit van leven.

Er zijn geen richtlijnen gepubliceerd waarin uitkomstmaten worden beschreven voor het bepalen van de effectiviteit van geneesmiddelen bij patiënten met bewezen nefropathische cystinose. De behandeling met cysteamine, door verlaging van de leukocytaire cystine concentratie, richt zich echter op het vertragen van de progressie van renale en niet-renale complicaties en mortaliteit.¹ Het meten van deze ziekteprogressie op de lange termijn (door middel van incidentie en tijd tot optreden van eindstadium nierfalen, extra-renale complicaties en mortaliteit) vergt echter een follow-up van minstens 10 jaren binnen een zeer klein indicatiegebied.

In een consensus document geven de betrokken artsen van de expertisecentra in Nederland en België en patiëntenvertegenwoordigers uit Nederland en België aan dat zij, met betrekking tot het effect op de complicaties, een aanhoudende leukocytaire cystine concentratie van < 1,0 nmol hemicystine/mg eiwit als klinisch relevant zien. Daarnaast beschouwen zij, bij patiënten die nog geen niertransplantatie hebben ondergaan, elke vermindering in de achteruitgang van de nierfunctie en elke verbetering in de groei, t.o.v. cysteamine met directe afgifte, als klinisch relevante uitkomstmaten. Bij patiënten die al wel een niertransplantatie hebben ondergaan worden naast een aanhoudende leukocytaire cystine concentratie van < 1,0 nmol hemicystine/mg eiwit, een vermindering in incidentie van hypothyroïdie en van spierartrofie als klinisch relevante uitkomstmaten gezien. Daarnaast wordt nadruk gelegd op bevordering van de kwaliteit van leven en van het belang van therapietrouw op het effect op de lange termijn uitkomsten.⁹

De EMA heeft bij zijn beoordeling voor markttoelating de volgende uitkomstmaten/aspecten voor gunstige effecten betrokken: werkzaamheid op de leukocytaire cystine concentratie (non-inferioriteitsmarge van 0,3 ten opzichte van cysteamine met directe afgifte), kwaliteit van leven, en tevens werd therapietrouw in ogenschouw genomen.⁸

Leukocytaire cystine concentratie

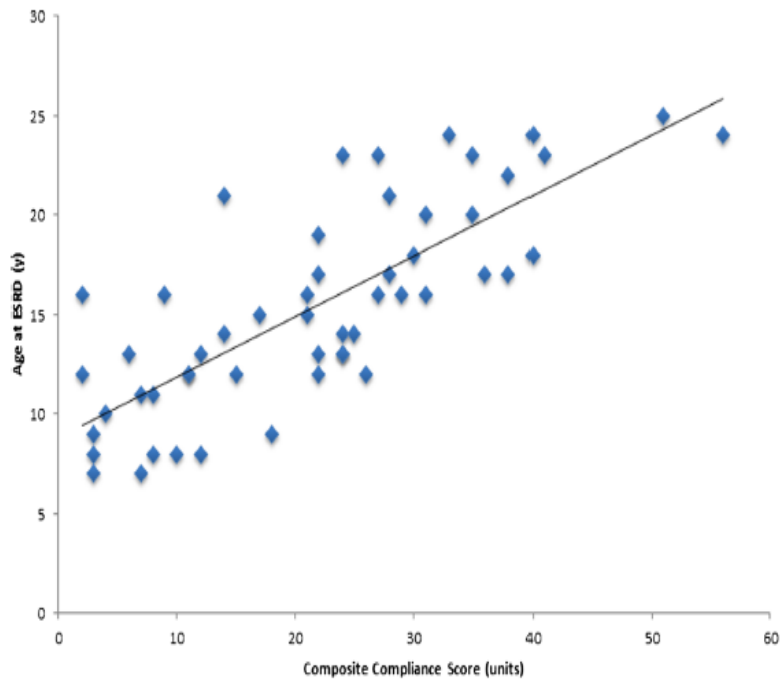
In een internationaal consensus document wordt gesteld dat de therapeutische target waarde voor de leukocytaire cystine concentratie < 1,0 nmol hemicystine/mg eiwit moet blijven.^{1,6} Deze cut-off waarde is retrospectief vastgesteld en is aangenomen omdat dit de maximale waarde was die werd geobserveerd bij asymptomatische heterozygote dragers van cystinose. Het is niet bekend of deze cut-off waarde een goede reflectie is voor de stapeling van cystine in andere

weefsels.⁶

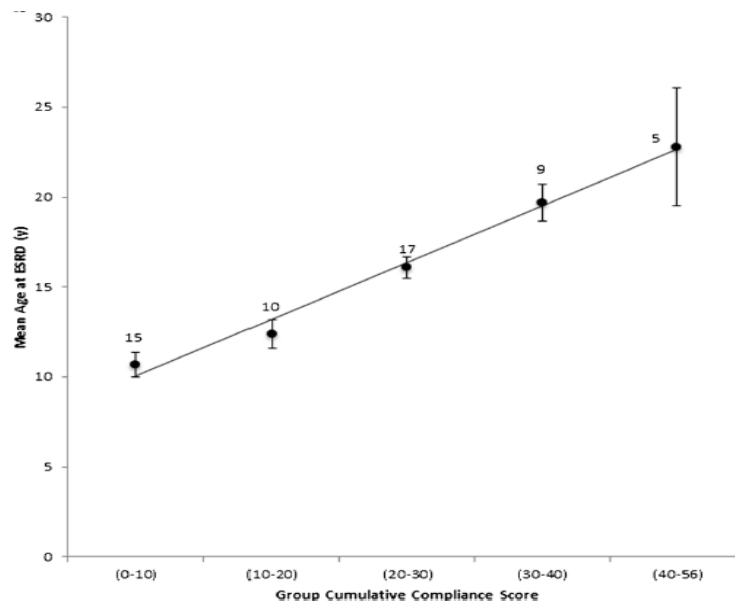
- Een correlatie tussen de leukocytaire cystine concentratie en het optreden van renale en extra-renale complicaties is niet prospectief onderzocht. Retrospectieve observationele studies laten zien dat de verlaging van lysosomaal cystine in leukocyten t.g.v. behandeling met cysteamine is geassocieerd met een vertraging van de progressie van nefropathische cystinose. Eindstadium nierfalen trad significant later op indien behandeling met cysteamine voor het tweede³ of vijfde² levensjaar werd gestart en een gemiddelde leukocytaire cystine concentratie werd bereikt van ≤ 2 nmol hemicystine/mg eiwit³ of < 3 nmol hemicystine/mg eiwit². Daarnaast nam de incidentie en tijd tot optreden van extra-renale complicaties (hypothyreoidie, diabetes, neuromusculaire aandoeningen) significant af en werd de levensverwachting significant verlengd, ook indien op latere leeftijd met cysteamine behandeling werd gestart.^{2,10}
- Een retrospectieve studie liet een positieve correlatie zien tussen de mate van verlaging van de leukocytaire cystine concentratie en tevens over een bepaalde tijdsduur, en tijd tot het ontstaan van nierfalen (zie figuur 1).¹¹ Dit is omschreven als 'compliance' ofwel therapietrouw, maar de mate van inname, volgens bijvoorbeeld de medication possession ratio als een maat voor therapietrouw, is niet gemeten. Dit is onderzocht over de periode tussen 1975 en 2005 binnen een populatie van 53 patiënten met nefropathische cystinose die eindstadium nierfalen ontwikkelden en die werden behandeld met cysteamine. Een score voor de mate van verlaging van de leukocytaire cystine concentratie (LCC), gemeten over 1 jaar, ('compliance score'; gemiddelde van metingen binnen 1 jaar) is als volgt gedefinieerd:
Score = 0 indien gemiddelde LCC ≥ 3 nmol hemicystine/mg eiwit
Score = 1 indien gemiddelde LCC ≥ 2 en < 3 nmol hemicystine/mg eiwit
Score = 2 indien gemiddelde LCC ≥ 1 en < 2 nmol hemicystine/mg eiwit
Score = 3 indien gemiddelde LCC < 1 nmol hemicystine/mg eiwit
Vervolgens werd de score voor 'therapietrouw' (de 'composite compliance score') bepaald door de 'compliance scores' voor elk jaar vanaf de eerste meting tot het moment van eindstadium nierfalen bij elkaar op te tellen. Op deze manier wordt de score voor 'therapietrouw' ('composite compliance score') hoger naarmate de leukocytaire cystine concentratie verder omlaag gaat en naarmate de duur daarvan langer is (zie figuur 1). In figuur 2 staat de correlatie tussen de gegroepede score voor 'therapietrouw' (gemiddelde tijd tot eindstadium nierfalen binnen patiënten met een score voor therapietrouw van 0 – 10, 10 – 20, etcetera).

Uit deze studie is de optimale afkapwaarde voor de leukocytaire cystine concentratie echter niet af te leiden, aangezien de score voor 'therapietrouw' tevens werd beïnvloed door de duur van gebruik van cysteamine (NB in twee retrospectieve studies werd geobserveerd dat het effect van cysteamine op het uitstellen van eindstadium nierfalen sterk verminderde indien op latere leeftijd (2-5 jaar) werd gestart met deze therapie).

Alhoewel de KDIGO de algemene consensus uitspreekt voor een afkapwaarde van de leukocytaire cystine concentratie van $< 1,0$ nmol hemicystine/mg eiwit, wordt in deze KDIGO publicatie tevens uiteengezet dat er onzekerheid bestaat over de optimale afkapwaarde door het gebrek aan prospectieve studies en dat het onbekend is of (een probleem met) therapietrouw van invloed is op renale en extra-renale complicaties.⁶



Figuur 1. De score voor therapietrouw ('composite compliance score', x-as) afgezet tegen de tijd tot eindstadium nierfalen in jaren (y-as)



Figuur 2. De gegroepede score voor therapietrouw ('group cumulative compliance score', x-as) afgezet tegen de tijd tot eindstadium nierfalen in jaren (y-as).

Kwaliteit van leven

In de literatuur worden verschillende factoren genoemd waardoor behandeling met cysteamine met directe afgifte van invloed kan zijn op de kwaliteit van leven. Door de korte halfwaardetijd van cysteamine met directe afgifte is een inname schema om de 6 uur vereist.¹² Dit impliceert ook nachtelijke inname. Observatieve studies rapporteren dat 23%¹² tot 56%¹³ van de patiënten dit inname schema met de

nachtelijke dosering strikt toepast. Ook kan behandeling met cysteamine met directe afgifte resulteren in gastro-intestinale bijwerkingen, halitose (slechte adem) en een lichaamsgeur van zwavel die voor de patiënt als belastend worden beschreven.¹

Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D en de SF-36. Nefropathische cystinose is echter een aandoening die op jonge leeftijd tot uiting komt, waarbij behandeling met cysteamine zo vroeg mogelijk moet worden ingezet. De Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) is een instrument specifiek ontwikkeld en gevalideerd voor het meten van kwaliteit van leven bij kinderen en jong volwassenen (2 – 18 jaar).¹⁴ De PedsQL 4.0 is gevalideerd binnen verschillende ziektegebieden bij kinderen waaronder ook eindstadium nierfalen.¹⁵ De PedsQL 4.0 bevat 23 items die betrekking hebben op de domeinen fysiek functioneren (8 items), emotioneel functioneren (5 items), sociaal functioneren (5 items), en functioneren op school (5 items). Deze 23 items kunnen separaat worden afgenomen bij kinderen (zelfrapportage; 5-18 jaar) en bij de ouders als proxy voor de kwaliteit van leven van hun kind (2-18 jaar). Voor elke vraag binnen elk domein geldt een vijfpunts responschaal (0 = nooit problemen, 4 = bijna altijd problemen). Vervolgens scoort men de onderdelen omgekeerd waarbij lineaire transformatie plaatsvindt naar een schaal van 0 – 100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0). Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven. De scores per domein worden berekend door de som van de vragen te delen door het aantal beantwoorde vragen.¹⁴

De 'minimal clinically important difference' (MCID) voor de totaal score is 4.36 bij zelfrapportage door kinderen en 4.50 indien gerapporteerd door de ouders. Per domein zijn de MCID waarden bij zelfrapportage door kinderen en indien gerapporteerd door de ouders respectievelijk;¹⁴

- fysiek functioneren (6,66 en 6,92)
- emotioneel functioneren (8,94 en 7,79)
- sociaal functioneren (8,36 en 8,98)
- functioneren op school (9,12 en 9,67)

Uitkomstmaten betrokken bij de beoordeling:

Gezien de beschrijving van het ziektebeeld, de behandeling met cysteamine met directe afgifte, en de claim van de aanvrager beschouwt het Zorginstituut de leukocytaire cystine concentratie, kwaliteit van leven, nierfunctie (eGFR), groeisnelheid, en ongunstige effecten als klinisch relevante uitkomstmaten.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Voor het meten van een verschil in werkzaamheid tussen cysteamine met directe afgifte en vertraagde afgifte op de leukocytaire cystine concentratie is een follow-up van enkele weken voldoende gezien het snelle intreden van het effect van cysteamine op deze surrogaat uitkomstmaat en de korte halfwaardetijd van cysteamine. Een effect op de kwaliteit van leven is binnen een periode van enkele weken mogelijk, gezien het verschil in aard van de toedieningsfrequentie, maar moet over een periode van minstens 1 jaar worden gemeten omdat het om een chronische aandoening gaat. Een periode van enkele jaren is vereist voor het meten van een verschil in de nierfunctie en groeisnelheid.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Als onderbouwing voor de therapeutische waarde van cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules) ten opzichte van cysteamine met directe afgifte gaat de voorkeur uit naar direct vergelijkend gerandomiseerd fase 3 onderzoek. Blindering is slecht mogelijk door het verschil in doseerschema (4 maal daags om de 6 uur versus 2 maal daags om de 12 uur). Het maskeren van het verschil in doseerschema door toevoeging van placebo capsules is niet mogelijk omdat cysteamine capsules een typerende geur hebben.

In verband met de zeldzaamheid van de aandoening kunnen indirecte vergelijkingen
of niet vergelijkende studies als ondersteuning van het bewijs dienen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "nephropathic cystinosis AND (cysteamine OR procysbi OR cystagon)". Omdat het een zeldzame aandoening betreft hebben we ervoor gekozen de search niet te beperken op onderzoekstype, om zo geen relevante publicaties bij voorbaat uit te sluiten.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 10 november 2016.

De websites van HTA-organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent cysteamine met vertraagde afgifte. Daarnaast zijn de websites van nationale en internationale beroepsgroepen gescreend betreffende richtlijnen voor bewezen nefropathische cystinose.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van cysteamine met vertraagde afgifte bij nefropathische cystinose. Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de gunstige effecten worden meegenomen en worden betrokken bij de beschrijvingen van de ongunstige effecten indien sprake is van een langere follow-up dan de vergelijkende studies.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- (Conference) abstracts

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

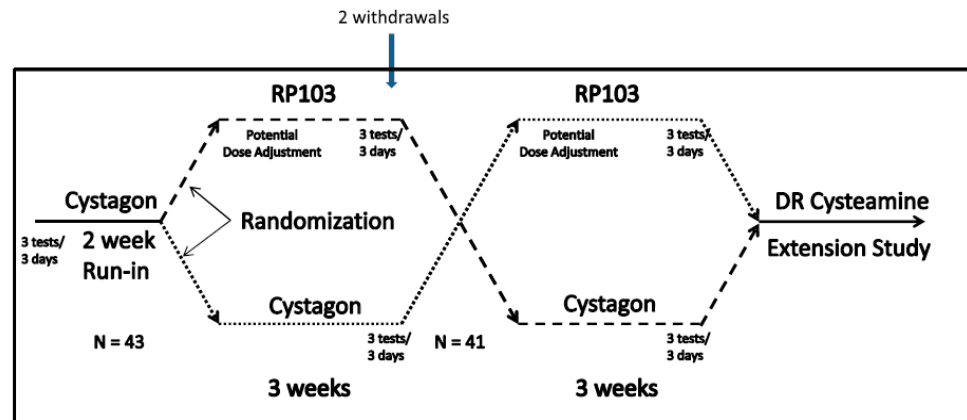
De literatuursearch leverde 6 publicaties op. Twee publicaties voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Er is één vergelijkende studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch.¹⁶ Daarnaast zijn de open-label extensie studie van de vergelijkende studie en een observationele studie meegenomen omdat de lange termijnresultaten ter ondersteuning kunnen dienen van gunstige effecten en een beter beeld geven van de ongunstige effecten op de langere termijn.^{17,18} De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

De RP103-03 studie is een open-label gerandomiseerde gekruiste non-inferioriteit studie waarin cysteamine met directe afgifte werd vergeleken met cysteamine met vertraagde afgifte binnen een populatie van 43 patiënten met nefropathische cystinose die geen niertransplantatie hadden ondergaan.¹⁶ De studiepopulatie had een gemiddelde leeftijd van 12 jaar (waarvan 27 kinderen tussen 2 – 12 jaar, 15 adolescenten tussen 12 – 21 jaar, en 1 volwassene > 21 jaar), een gemiddelde glomerulaire filtratiesnelheid van 86 (± 34) ml/min per 1.73 m², en een gemiddelde inname van cysteamine met directe afgifte van 1849 mg/dag. Vóór randomisatie vond een twee weken durende 'run-in' periode plaats om te onderzoeken of de patiënten in staat waren om een leukocytaire cystine concentratie van maximaal 2 nmol hemicystine/mg eiwit te behouden. Na deze periode werden alle 43 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met cysteamine met directe afgifte of cysteamine met vertraagde afgifte (initieel in een dosering van 70% van de dosering van cysteamine met directe afgifte) en werden gevolgd gedurende 3 weken. Na deze 3 weken werd de leukocytaire cystine concentratie op 3 opeenvolgende dagen gemeten. Daarna werd de patiënt overgezet op de andere behandeling, en werd dit proces opnieuw doorlopen (zie figuur 3). Protonpomp remmers (PPI) mochten worden doorgebruikt indien werd behandeld met cysteamine met directe afgifte (47% van de patiënten gebruikte een PPI), maar moesten worden gestaakt indien werd behandeld met cysteamine met vertraagde afgifte vanwege onzekerheid over de invloed van een PPI op de afgifte van cysteamine uit de maagsapresistente capsules.

Aan de open-label extensiestudie (RP103-04) namen 40 van de 43 patiënten uit de RP103-03 studie deel.¹⁷ Alle patiënten werden behandeld met cysteamine met vertraagde afgifte en de leukocytaire cystine concentratie, nierfunctie, groeisnelheid, en kwaliteit van leven werden over een periode van 24 maanden geëvalueerd. De meetmomenten vonden gedurende de eerste 6 maanden elke maand en vervolgens elk kwartaal plaats. Gedurende deze 24 maanden onderging 1 patiënt na 17 maanden een niertransplantatie, en na 21 maanden viel 1 patiënt uit. De screening voor deelname aan RP103-04 vond plaats op dag 7 van week 9 van het RP103-03 onderzoek, en er werd vervolgens op dezelfde dag gestart met het RP103-04 onderzoek.



Figuur 3: weergave van het studieprotocol van de RP103-03 studie. RP103 is een andere benaming voor cysteamine met vertraagde afgifte. Cystagon® betreft cysteamine met directe afgifte.

Leukocytaire cystine concentratie^{16,17}

Aangezien het een non-inferoriteitstudie betreft (RP103-03) werd een per-protocol analyse uitgevoerd voor het effect op de leukocytaire cystine concentratie. De per-protocol analyse betrof 38 patiënten (geëxcludeerd waren 3 patiënten met een leukocytaire cystine concentratie > 2 nmol hemicystine/mg eiwit onder behandeling met cysteamine met directe afgifte, en 2 patiënten hebben niet de gehele studieduur volbracht; zie figuur 3).

Het effect van cysteamine met vertraagde afgifte was niet-inferieur (marge 0,3 nmol hemicystine/mg eiwit) ten opzichte van cysteamine met directe afgifte. De gemiddelde leukocytaire cystine concentratie bedroeg $0,62 \pm 0,05$ nmol hemicystine/mg eiwit 12,5 uur na toediening van cysteamine met vertraagde afgifte. Dit bedroeg $0,54 \pm 0,05$ nmol hemicystine/mg eiwit 6,5 uur na toediening van cysteamine met directe afgifte. Het verschil bedroeg daarmee 0,08 (95% BI: 0 – 0,16) nmol hemicystine/mg eiwit (zie Tabel 1). Dit verschil werd bereikt met een dosering van cysteamine met vertraagde afgifte van 82% ten opzichte van de dosering met cysteamine met directe afgifte.

De gemiddelde (\pm SD) leukocytaire cystine concentratie aan het begin van de follow-up van de open-label extensiestudie (RP103-04) bedroeg $0,43 \pm 0,15$ nmol hemicystine/mg eiwit. Dit bedroeg $0,55 \pm 0,34$ nmol hemicystine/mg eiwit na 24 maanden. Op geen enkel meetmoment gedurende de follow-up kwam de gemiddelde leukocytaire cystine concentratie boven de 1 nmol hemicystine/mg eiwit uit.

Kwaliteit van leven¹⁷

In de RP103-03 studie was kwaliteit van leven volgens de EPAR een exploratieve uitkomstmaat en is slechts bij enkele patiënten gemeten middels de PedSQL 4.0 en/of de SF-36 instrumenten. Deze resultaten zijn tevens niet gepubliceerd.

In de open-label extensiestudie (RP103-04), werd de kwaliteit van leven met behulp van de PedSQL 4.0 vragenlijst gemeten. De kwaliteit van leven werd één maand na start met behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte vergeleken met de kwaliteit van leven die werd gemeten tijdens behandeling met cysteamine met

directe afgifte (acuut effect op de kwaliteit van leven) tijdens de RP103-03 studie. Vervolgens werd kwaliteit van leven gedurende de daaropvolgende 23 maanden gemeten waarbij alle patiënten werden behandeld met cysteamine met vertraagde afgifte.

De initiële verbetering in de kwaliteit van leven, het verschil in kwaliteit van leven tijdens behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van cysteamine met directe afgifte, was significant en bedroeg 5,99% ($p=0,048$). Dit werd gedreven door een significant effect op het domein sociaal functioneren (11,23% verbetering, $p=0,049$) en het domein functioneren op school (14,27% verbetering, $p=0,004$). De overige domeinen toonden geen significante verbetering (fysiek functioneren; 6,62%, $p=0,16$ en emotioneel functioneren; 6,62% en $p=0,136$).

Gedurende de 23 maanden daarna bleef de kwaliteit van leven stabiel, met een lineaire richtingscoëfficiënt van 0,184 voor de totaalscore van kwaliteit van leven ($p=0,072$). Tevens bleef de kwaliteit van leven in elk domein stabiel gedurende follow-up.

In de EPAR zijn de resultaten voor de kwaliteit van leven niet nader uitgewerkt.⁸

Nierfunctie¹⁷

In de open-label extensiestudie (RP103-04) bleef de nierfunctie behouden gedurende 24 maanden behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte. De nierfunctie bedroeg aan het begin van de follow-up gemiddeld 63 ± 25 ml/min/1,73m² en bedroeg respectievelijk 57 ± 25 ml/min/1,73m² ($p=0,32$) op maand 24.

Groeisnelheid¹⁷

In de open-label observationele extensiestudie (RP103-04) bleef de groeisnelheid behouden gedurende 24 maanden behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte binnen patiënten die geen groeihormoon toegediend kregen, met een Z-score aan het begin van de follow-up van gemiddeld $-1,15 \pm -0,93$ en $-1,21 \pm -0,96$ na 24 maanden ($p=0,27$).

Tabel 1: Gunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) vergeleken met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) bij patiënten met bewezen nefropathische cystinose

	RP103-03 studie ¹⁶			RP103-04 studie ¹⁷		
	Cysteamine met vertraagde afgifte (n = 38)	Cysteamine met directe afgifte (n = 38)	Vershil (95% BI)	Cysteamine met vertraagde afgifte (n = 40)	Cysteamine met directe afgifte (n = 40)	Vershil (p-waarde)
Leukocytaire cystine concentratie (nmol hemicystine/mg eiwit) na 3 weken follow-up, gemiddelde ± SD	0,62 ± 0,05	0,54 ± 0,05	0,08 (0 - 0,16)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Kwaliteit van leven procentueel verschil in punten op de PedSQL 4.0 vragenlijst)*						
Totaal score	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.r.	n.r.	5,99 (0,048)
Fysiek functioneren	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.r.	n.r.	6,62 (0,160)
Emotioneel functioneren	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.r.	n.r.	6,62 (0,136)
Sociaal functioneren	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.r.	n.r.	11,23 (0,049)
Functioneren op school	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.r.	n.r.	14,27 (0,004)

N.r.: niet gerapporteerd, n.v.t.; niet van toepassing, SD; standaarddeviatie

* Gemeten na overstappen naar behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte, en vergeleken met de kwaliteit van leven tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte

3.2.3

Discussie

De registratiestudie betreft een non-inferioriteit studie. De gekruiste opzet met een marge van 0,3 nmol hemicystine/mg eiwit voor non-inferioriteit is passend om een gelijk effect van de cysteamine formuleringen op de leukocytaire cystine concentratie aan te tonen.⁸ De studie had een open-label design aangezien blindering niet goed mogelijk was. Dit zal echter niet tot substantiële bias hebben kunnen leiden, gezien de primaire uitkomstmaat objectief was en de effectbeoordelaar geblindeerd was (de leukocytaire cystine concentratie werd gemeten in een onafhankelijk laboratorium). Tevens vond uitval beperkt plaats. Derhalve is er sprake van een laag risico op bias.

De studiepopulatie betreft echter alleen patiënten die redelijk waren ingesteld op cysteamine met directe afgifte voor randomisatie (leukocytaire cystine concentratie van maximaal 2 nmol hemicystine/mg eiwit). Dit betreft dus niet de totale populatie. Het is echter onwaarschijnlijk dat er een verschil in werkzaamheid op de leukocytaire cystine concentratie zal zijn, tussen de twee formuleringen, tussen behandel naïeve patiënten en patiënten die al langer behandeld worden aangezien het dezelfde werkzame stof betreft.

De nierfunctie en groeisnelheid bleven stabiel over een periode van 24 maanden in de open-label extensie studie RP103-04, waarbij alle patiënten werden behandeld met cysteamine met vertraagde afgifte. Een retrospectieve observationele studie die het beloop van de nierfunctie/groeisnelheid beschrijft tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte laat tot op een leeftijd van 5 jaar een positieve slope voor de nierfunctie zien binnen patiënten die "adequaat" (start voor een leeftijd van 2 jaar en leukocytaire cystine conc < 2 nmol hemicystine/mg eiwit) werden behandeld met cysteamine met directe afgifte.³ De uitgangleeftijd voor de start van behandeling met cysteamine met directe afgifte was gemiddeld 1 jaar. Op een gemiddelde leeftijd van 8,3 jaar bedroeg de gemiddelde nierfunctie 57±20 ml/min/1,73m². Op een gemiddelde leeftijd van 10 en 12 jaar bedroeg de nierfunctie gemiddeld 50-55 ml/min/1,73m². Tevens wordt m.b.t. de groeisnelheid het volgende vermeldt: "*the children who received adequate treatment also grew at a normal rate, with mean height paralleling the fifth percentile for normal children during the first 12 years of life.*"³

Blijkens de uitgangswaarde van de nierfunctie in de open-label extensie studie RP103-04 (63 ml/min/1,73m² op een gemiddelde leeftijd van 12 jaar) was de studiepopulatie adequaat behandeld met cysteamine met directe afgifte voordat zij overstapten op cysteamine met vertraagde afgifte. In de follow-up periode van 2 jaren bleven de nierfunctie en groeisnelheid stabiel. De follow-up periode van 2 jaren in de RP103-04 studie is echter te kort om een indirecte vergelijking met de retrospectieve studie te maken m.b.t. de lange termijn effecten op de nierfunctie/groeisnelheid.^{3,17}

In het KDIGO consensus document wordt, op basis van de RP103-04 studie geconcludeerd dat cysteamine met vertraagde afgifte de kwaliteit van leven van cystinose patiënten verbetert. Er bestaat echter grote onzekerheid over de methodologische kwaliteit van deze resultaten. Ten eerste ontbreekt een controle groep wat kan hebben geresulteerd in bias (mogelijk een overschatting van het gevonden effect). Tevens ontbreken absolute waarden voor de kwaliteit van leven op het moment van gebruik van cysteamine met directe afgifte en met vertraagde afgifte, en kan derhalve geen betrouwbaarheidsinterval om het (acute) effect worden geplaatst waardoor niet duidelijk is of uitschieters een invloed hebben gehad op de (acute) gemiddelde verbetering in de kwaliteit van leven. Daarnaast wordt in de publicatie gesproken over een procentuele verbetering ten opzichte van baseline.¹⁷ De MCID waarden zijn absolute waarden voor verbetering. Tenslotte

wordt uitgegaan van een (acute) verandering in kwaliteit van leven binnen één maand na overstappen, maar onduidelijk is welke meetmomenten zijn meegenomen voor het bepalen van de kwaliteit van leven tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte. Slechts 20 van de 40 patiënten stapten aan het eind van de RP103-03 studie over op cysteamine met vertraagde afgifte in de RP103-04 studie (de overige patiënten gebruikten in deze periode al cysteamine met vertraagde afgifte).

De fabrikant heeft additionele, niet gepubliceerde, data aangeleverd met betrekking tot kwaliteit van leven. Dit betreffen absolute veranderingen in de kwaliteit van leven (PedsQoL) in de RP103-03 studie (PedsQoL in de behandelarm cystagon® - cystagon® - procysbi®), en een studierapport met niet gepubliceerde data uit de nog lopende RP103-07 studie (clinicaltrials.gov: NCT01733316). De geanalyseerde gegevens uit de RP103-03 studie zijn niet gepubliceerd en er is hiervan ook geen studierapport met volledige onderzoeksgegevens beschikbaar. De gegevens met betrekking tot de RP103-03 studie zijn om deze reden verder niet opgenomen in het rapport. De absolute verandering in kwaliteit van leven die slaan op de procentuele verandering zoals gepubliceerd¹⁷ (zie tabel 1) zijn niet aangeleverd.

In de RP103-07 studie werd de PedsQoL bij 5 patiënten gemeten. Het verschil in het effect op de kwaliteit van leven werd als volgt bepaald; de kwaliteit van leven tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte werd gemeten gedurende maand 1,2,3 van de follow-up; de kwaliteit van leven na overstappen op cysteamine met vertraagde afgifte werd gemeten op maand 5,6,7; de gemiddelden over beide periodes zijn vergeleken met de kwaliteit van leven die werd gemeten aan het begin van de follow-up. Het verschil in de gemiddelde absolute verandering tussen de behandelgroepen bedroeg 4,10 (95% BI: -13,2; 21,4) punten. Omdat het echter om 5 patiënten gaat kunnen hier geen conclusies aan verbonden worden.

In het studierapport van de RP103-07 studie worden tevens nog andere kwaliteit van leven analyses vermeld:

PedsQoL Fatigue Scale (n=41, MCID onbekend):

verschil in least-square mean tussen cystagon®-procysbi®:
Algehele vermoeidheid: -0,76 (95% BI: -5,20; 3,69)
Slaap/rust vermoeidheid: 0,92 (95% BI: -4,95; 3,12)
Cognitieve vermoeidheid: -0,24 (95% BI: -3,73; 3,26)

SF-36 (n=10, MCID algemene gezondheid 2,5; overige MCIDs onbekend):

Verschil in least-square mean tussen cystagon®-procysbi®:
Algemene gezondheid: -1,02 (95% BI: -7,29; 5,26)
Fysiek functioneren: -0,07 (95% BI: -2,23; 2,09)
Role physical: -0,41 (95% BI: -8,66; 7,84)
Lichamelijke pijn: 1,51 (95% BI: -10,2; 13,3)
Mentale gezondheid: -1,41 (95% BI: -10,7; 7,83)
Role-emotional: -2,20 (95% BI: -16,3; 11,9)
Sociaal functioneren: -0,64 (95% BI: -7,95; 6,68)
Vitaliteit: -0,88 (95% BI: -5,82; 4,05)

EQ-5D (n=19, MCID niet bekend):

Verschil in least-square mean tussen cystagon®-procysbi®:
EQ-5D-3L: 0,10 (95% BI: -0,03; 0,23, p=0,14).

Hieruit blijken geen statistische verschillen te bestaan tussen de toedieningsvormen van cysteamine in de overige kwaliteit van leven vragenlijsten.

Conclusie

Cysteamine met vertraagde afgifte is niet-inferieur ten opzichte van cysteamine met directe afgifte voor het effect op de leukocytaire cystine concentratie in een gecontroleerde setting. Dit effect werd bereikt met een dosering van gemiddeld 82% ten opzichte van de dosering van cysteamine met directe afgifte. Op basis van de studieresultaten kan geen uitspraak worden gedaan over het incrementele effect van cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van directe afgifte op de kwaliteit van leven.

De leukocytaire cystine concentratie bleef, bij behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte, onder de therapeutische target waarde van 1 nmol hemicystine/mg eiwit gedurende een periode van 24 maanden. De nierfunctie en groeisnelheid bleven behouden over een periode van 24 maanden.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

De meest frequente ($\geq 1/10$) ongunstige effecten die optreden bij behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte zijn braken, misselijkheid, diarree, anorexie, lethargie en koorts. Andere frequent voorkomende ($\geq 1/100$ en $<1/10$) ongunstige effecten zijn hoofdpijn, encefalopathie, buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis, abnormale geur van de huid, huiduitslag, asthenie, en afwijkingen van de leverfunctie test.⁷ De SmPC van cysteamine met directe afgifte vermeld eenzelfde profiel voor ongunstige effecten [zie Tabel 2].¹⁹

In de direct vergelijkende RP103-03 studie was het profiel voor ongunstige effecten vergelijkbaar tussen de vertraagde en directe afgifte formuleringen van cysteamine. Gastro-intestinale klachten waren de meest voorkomende ongunstige effecten over een periode van 3 weken in beide behandelarmen, namelijk in 22% (9/41) en 33% (14/43) van de patiënten in respectievelijk de directe en vertraagde afgifte armen ($p=0,67$).¹⁶ Het *aantal episodes* van gastro-intestinale klachten, gerelateerd aan de studiemedicatie, lag numeriek drie maal hoger in de groep behandeld met cysteamine met vertraagde afgifte (24 versus 8 episodes). Daarvan werd één episode geclassificeerd als ernstig. In de direct vergelijkende studie staakten 2 patiënten vanwege ongunstige effecten die werden gerelateerd aan de studiemedicatie vanwege aanhoudend braken, en verminderde eetlust en dyspepsie.⁸

In de extensiestudie werden geen onverwachte ongunstige effecten geconstateerd. Over een periode van 24 maanden was de incidentie van gastro-intestinale klachten 87,5% (35 patiënten). Braken kwam voor bij 28 patiënten (70%), gevolgd door hoofdpijn (35%) en diarree (20%).¹⁷

Tabel 2: Ongunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) vergeleken met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) bij patiënten met bewezen nefropathische cystinose

	<i>Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) ⁷</i>	<i>Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®) ¹⁹</i>
meest frequent	Braken, misselijkheid, diarree, anorexie, lethargie en koorts	Braken, misselijkheid, diarree, anorexie, lethargie en koorts
ernstig	Leukopenie ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$), anafylactische reactie ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$)	Leukopenie ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$), anafylactische reactie ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$)

3.3.2 *Discussie*

3.3.3 In de direct vergelijkende RP103-03 studie kwamen gastro-intestinale episodes numeriek frequenter voor in de cysteamine met vertraagde afgifte arm dan in de directe afgifte arm. Het is niet bekend of het verschil in gebruik van protonpomp remmers (PPI) tussen de studiearmen hiervan de oorzaak was. In de behandelarm met cysteamine met vertraagde afgifte was het gebruik van protonpomp remmers niet toegestaan, aangezien nog onvoldoende duidelijk was of verhoging van de pH in de maag zou interfereren met de afgifte van cysteamine uit de maagsapresistente capsules. In de behandelgroep met cysteamine met directe afgifte was PPI gebruik toegestaan (47% van de patiënten gebruikte een PPI). Tevens is in de direct vergelijkende studie niet onderzocht of er tussen de twee formuleringen een verschil was in het optreden van een slechte adem (halitose) of een lichaamsgeur van zwavel, die voor patiënten als belastend worden beschreven.^{1,6} Er is een studie met 4 patiënten verricht waarin het verschil in uitstoot van dimethylsulfide werd onderzocht (DMS; veroorzaker van halitose) tussen cysteamine met directe afgifte en cysteamine met vertraagde afgifte. Naast dat de studie te klein was voor het aantonen van een significant verschil, bleek de DMS uitstoot na toediening van cysteamine met vertraagde afgifte (mediane AUC 3.5 (IQR: 1,2 – 8,2) nmol*uur/liter) ook boven de threshold te liggen voor het ontstaan van halitose (1.0 nmol/L).²⁰

3.3.4 *Conclusie*

Cysteamine met vertraagde afgifte heeft een vergelijkbaar profiel voor ongunstige effecten als cysteamine met directe afgifte, waarbij gastro-intestinale klachten het meest frequent voorkomen. Het is niet bewezen dat er een verschil is in het optreden van de mate van halitose of een lichaamsgeur van zwavel.

3.4 **Ervaring**

Cysteamine met directe afgifte is geregistreerd voor de behandeling van nefropathische cystinose in het jaar 1997. Cysteamine met vertraagde afgifte is geregistreerd voor de behandeling van nefropathische cystinose in het jaar 2013. Het betreffen beiden weesgeneesmiddelen.

3.5 **Toepasbaarheid**

Contra-indicaties^{7,19}

Cysteamine (vertraagde en directe afgifte) is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor penicillamine en indien borstvoeding wordt gegeven. Tevens niet gebruiken tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester.

Specifieke groepen^{7,19}

Bij nierdialyse of post-transplantatie:

Cysteamine (vertraagde en directe afgifte) kan minder goed worden verdragen en een intensievere monitoring van de leukocytaire cystine concentratie wordt aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosering van cysteamine (vertraagde en directe afgifte) is niet standaard nodig, maar de leukocytaire cystine concentratie moet worden gemonitord.

Interacties^{7,19}

Interacties met cysteamine met directe afgifte worden niet vermeld in de SPC.

Gelijktijdige toediening van cysteamine met vertraagde afgifte met een protonpomp remmer (omeprazol) is onderzocht en het bleek dat dit niet resulteert in een verminderde absorptie van cysteamine.⁸ Derhalve wordt de combinatie niet ontraden in de SPC.

Cysteamine met vertraagde afgifte heeft een interactie met (vet) voedsel, waarbij de absorptie van cysteamine met vertraagde afgifte vermindert (absorptie \pm 35% lager indien voedsel tot 30 minuten voor inname van cysteamine met vertraagde afgifte wordt ingenomen, en tot 45% lager indien inname van (vet) voedsel 30 minuten na het inname moment van cysteamine met vertraagde afgifte plaatsvindt). Derhalve wordt geadviseerd niet te eten tot 1 uur vóór en 1 uur ná het inname moment van cysteamine met vertraagde afgifte. Indien dit niet mogelijk is kunnen de capsules worden geopend waarbij de inhoud over ongeveer 100 mg appelcompote kan worden verdeeld en ingenomen. Tevens kan de inhoud van capsules met cysteamine met vertraagde afgifte worden toegevoegd aan een glas fruitsap a 250 ml (sinaasappelsap of een andere zure fruitdrink).

3.5.1 Conclusie

De toepasbaarheid van cysteamine met vertraagde afgifte is vergelijkbaar met die van cysteamine met directe afgifte.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®) vergeleken met cysteamine met directe afgifte (Cystagon®)

	<i>Cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)⁷</i>	<i>Cysteamine met directe afgifte (Cystagon®)¹⁹</i>
Toedieningwijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	2 x daags om de 12 uur	4 x daags om de 6 uur

Cysteamine met directe afgifte moet om de 6 uur worden toegediend (4x daags). Dit impliceert ook nachtelijke inname. Cysteamine met vertraagde afgifte wordt om de 12 uur toegediend (2x daags).

Dit verschil in gebruiksgemak speelt echter alleen een doorslaggevende rol bij de bepaling van de therapeutische waarde indien dit leidt tot een aangetoond klinisch relevant voordeel van cysteamine met vertraagde afgifte op de gunstige en/of ongunstige effecten ten opzichte van cysteamine met directe afgifte. Een gunstiger gebruiksgemak (2x daags versus 4x daags) zou volgens de aanvrager leiden tot een betere kwaliteit van leven, een reductie in ongunstige effecten, en een verbetering van de therapietrouw (en daarmee een gunstig effect op de lange termijn uitkomsten).

Kwaliteit van leven

Uit de beschikbare evidentie is niet deugdelijk aangetoond dat behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte een klinisch relevant gunstig effect heeft op de kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met cysteamine met directe

afgifte, vanwege tekortkomingen in de studieopzet wat interpretatie van de resultaten verhindert (zie paragraaf gunstige effecten).

Ongunstige effecten

Op basis van de huidige evidentie is er geen bewijs voor een klinisch relevant verschil in ongunstige effecten (zie paragraaf ongunstige effecten).

Therapietrouw

Om, op een indirecte manier, aan te tonen dat cysteamine met vertraagde afgifte een klinisch relevant gunstig effect heeft op gunstige lange termijn uitkomsten ten opzichte van cysteamine met directe afgifte, door een betere navolging van het inname schema (therapietrouw), zijn verschillende aannames/aspecten van belang:

1. De leukocytaire cystine concentratie moet constant en voor een zo lang mogelijke periode zo laag mogelijk zijn voor een beter effect op de lange termijn uitkomsten;
2. Het minder frequente toedieningschema van cysteamine met vertraagde afgifte (2x daags ipv 4x daags) leidt tot een bepaalde mate van verbetering in terapietrouw;
3. Deze onder punt 2 genoemde verbetering in terapietrouw, leidt tot een klinisch relevant verschil in instelling op de leukocytaire cystine concentratie van invloed op uitstel van renale en niet-renale complicaties;

- Met betrekking tot aanname 1, is de KDIGO consensus dat de therapeutische targetwaarde voor de leukocytaire cystine concentratie < 1 nmol hemicystine/mg eiwit is. De KDIGO publicatie meldt eveneens dat het onbekend is of (een probleem met) terapietrouw van invloed is op renale en extra-renale complicaties.⁶ Een retrospectieve observationele studie laat een positieve correlatie zien tussen de duur en de mate van verlaging van de leukocytaire cystine concentratie en de tijd tot het ontstaan van eindstadium nierfalen (zie paragraaf 1.2.5. relevante uitkomstmaten).¹¹ Zoals reeds genoemd in paragraaf 1.2.5. is de optimale afkapwaarde voor de leukocytaire cystine concentratie echter niet uit deze studie af te leiden, aangezien de score voor 'therapietrouw' tevens werd beïnvloed door de duur van gebruik van cysteamine (NB in twee retrospectieve studies werd geobserveerd dat het effect van cysteamine op het uitstellen van eindstadium nierfalen sterk verminderde indien op latere leeftijd (2-5 jaar) werd gestart met deze therapie).^{2,3}
- Met betrekking tot aspect 2, is er geen studie gepubliceerd die een vergelijking maakt tussen de terapietrouw die wordt bereikt met cysteamine met directe afgifte en met vertraagde afgifte. Er zijn een tweetal niet gepubliceerde studies aangeleverd door de fabrikant waarin een dergelijke directe vergelijking is gemaakt.^{21,22} In de eerste studie met 17 patiënten, stapten 4 patiënten over van cysteamine met directe afgifte naar cysteamine met vertraagde afgifte.²¹ Binnen deze 4 patiënten was de terapietrouw (0=slecht, 1=correct, 2=goed, gemeten middels MEMS) gedurende behandeling met cysteamine met directe en vertraagde afgifte respectievelijk 0,51 en 1,21. De gemiddelde leukocytaire cystine concentraties bedroegen respectievelijk 0,1; 1,3; 0,4; 0,8 nmol hemicystine/mg eiwit tijdens behandeling met cysteamine met directe

afgifte. Dit bedroeg respectievelijk 0,4; 1,2; 0,6; en 1,8 nmol hemicystine/mg eiwit na overstappen op cysteamine met vertraagde afgifte. Aangezien slechts 4 patiënten overstapten kunnen hieraan geen conclusies worden verbonden.

In de andere niet gepubliceerde studie is therapietrouw (gemeten volgens de medication possession ratio [MPR], op basis van de IMS-claims database) bepaald tijdens behandeling met cysteamine met directe en met vertraagde afgifte en met elkaar vergeleken binnen een populatie van 181 patiënten.²² De MPR bedroeg 74,5% tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte, en 86,4% tijdens behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte (gemiddelde absolute verschil 11,9%; $p < 0,0001$). Het effect hiervan op de leukocytaire cystine concentratie is niet bekend.

- Met betrekking tot aanname 3, is niet duidelijk of de mogelijke verschillen in therapietrouw van dusdanige invloed zijn op de gemiddelde leukocytaire cystine concentratie dat dit leidt tot een klinisch relevant verschil op lange termijn uitkomsten. In één gepubliceerde observationele studie is de leukocytaire cystine concentratie bepaald tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte en met vertraagde afgifte, en vergeleken binnen 12 patiënten met cystinose behandeld binnen één centrum in Duitsland.¹⁹ De mediane leukocytaire cystine concentratie tijdens behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte over een periode van 2 jaren betrof 2 nmol hemicystine/mg eiwit (een niet significante verandering ten opzichte van de concentratie vóór de switch vanaf cysteamine met directe afgifte, $p = 0,64$).¹⁸ De studiepopulatie betrof 9 patiënten die moeite hadden met de nachtelijke dosering, maar namen deze alsnog wel in (correspondentie met auteur).

Er is één studie gepubliceerd waarin het inname schema van cysteamine met directe afgifte direct werd gekoppeld aan de instelling op de leukocytaire cystine concentratie.¹² Dit betreft een Nederlandse studie met 22 patiënten (ongeveer 50% van alle cystinose patiënten in Nederland) waarin de patiënten werden gevraagd naar de naleving van het inname schema van cysteamine met directe afgifte. Tevens werd de leukocytaire cystine concentratie binnen deze patiënten over een periode van 1 jaar bepaald. Uit de vragenlijst bleek dat 5 van de 22 patiënten (23%) zich hielden aan het strikte inname schema om de 6 uur met de nachtelijke toediening (groep 1, gemiddelde leeftijd 7,5 jaar). De overige patiënten namen cysteamine met directe afgifte enkel overdag in (groep 2, gemiddelde leeftijd 16 jaar) waarbij de tijd tussen de laatste avonddosis en de eerste ochtenddosis gemiddeld 8,9 uren bedroeg ($p = 0,001$ t.o.v. tijd van gemiddeld 6 uren in groep 1).¹² De studie liet zien dat het uitstellen van de nachtelijke dosering met gemiddeld 3 uren resulteerde in een gemiddelde leukocytaire cystine concentratie boven de therapeutische targetwaarde van 1 nmol hemicystine/mg eiwit (gemiddelde leukocytaire cystine concentratie op basis van 4 meetmomenten binnen één jaar in groep 2 en groep 1, respectievelijk 1,2 versus 0,74 nmol hemicystine/mg eiwit, $p = 0,02$). Het is echter de vraag of dit verschil in therapietrouw met cysteamine met directe afgifte, met deze verschillen op de leukocytaire cystine concentratie, resulteert in een klinisch relevant verschil in effect op de lange termijn uitkomsten. Alhoewel de KDIGO de algemene consensus uitspreekt voor een

afkapwaarde van de leukocytaire cystine concentratie van $< 1,0$ nmol hemicystine/mg eiwit, wordt in deze KDIGO publicatie tevens uiteengezet dat er onzekerheid bestaat over de optimale afkapwaarde door het gebrek aan prospectieve studies en dat het onbekend is of (een probleem met) therapietrouw van invloed is op renale en niet-renale complicaties.⁶

Conclusie:

Op basis van bovenstaande onzekerheden met betrekking tot een verschil in therapietrouw en het effect daarvan op lange termijn uitkomsten, tezamen met een niet aangetoond verschil in effect op de kwaliteit van leven en op de ongunstige effecten, kan niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten.

NB. Een mogelijk nadeel van cysteamine met vertraagde afgifte is dat er een groter aantal capsules moeten worden ingenomen (25 mg, 75 mg) ten opzichte van cysteamine met directe afgifte (50 mg, 150 mg). Daarnaast kan cysteamine met vertraagde afgifte slechts met een kleine hoeveelheid voedsel of een glas fruitsap worden ingenomen, waarbij de maaltijd een uur voor en na inname moet worden uitgesteld.^{7,17} Dit geeft mogelijk minder flexibiliteit met inname dan met cysteamine met directe afgifte waarvoor geen restricties gelden m.b.t. inname van voedsel. Met betrekking tot het grotere aantal capsules, wordt echter opgemerkt dat cysteamine met vertraagde afgifte gemiddeld 18% lager kan worden gedoseerd dan cysteamine met directe afgifte,^{16,17} en uit een observationele studie (12 cystinose patiënten binnen één behandelcentrum in Duitsland) bleek dat patiënten het grotere aantal capsules accepteerden.¹⁸

3.6.1

Conclusie

Cysteamine met vertraagde afgifte wordt om de 12 uur toegediend, terwijl cysteamine met directe afgifte om de 6 uur moet worden toegediend wat ook een nachtelijke inname impliceert. Het gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte lijkt hierdoor groter. Echter, op basis van onzekerheden met betrekking tot een verschil in therapietrouw en het effect daarvan op lange termijn uitkomsten, tezamen met een niet aangetoond verschil in effect op de kwaliteit van leven en op de ongunstige effecten, kan niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

Cysteamine met vertraagde afgifte is niet-inferieur ten opzichte van cysteamine met directe afgifte voor het effect op de leukocytaire cystine concentratie in een gecontroleerde setting. Dit effect werd bereikt met een dosering van gemiddeld 82% ten opzichte van de dosering van cysteamine met directe afgifte. Op basis van de studieresultaten kan geen uitspraak worden gedaan over het incrementele effect van cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van directe afgifte op de kwaliteit van leven. De leukocytaire cystine concentratie bleef, bij behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte, onder de therapeutische target waarde van 1 nmol hemicystine/mg eiwit gedurende een periode van 24 maanden. De nierfunctie en groeisnelheid bleven behouden over een periode van 24 maanden. Cysteamine met vertraagde afgifte heeft een vergelijkbaar profiel voor ongunstige effecten als cysteamine met directe afgifte, waarbij gastro-intestinale klachten het

meest frequent voorkomen. Het is niet bewezen dat er een verschil is in het optreden van de mate van halitose of een lichaamsgeur van zwavel. Cysteamine met vertraagde afgifte wordt om de 12 uur toegediend, terwijl cysteamine met directe afgifte om de 6 uur moet worden toegediend wat ook een nachtelijke inname impliceert. Het gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte lijkt hierdoor groter. Echter, op basis van onzekerheden met betrekking tot een verschil in therapietrouw en het effect daarvan op lange termijn uitkomsten, tezamen met een niet aangetoond verschil in effect op de kwaliteit van leven en op de ongunstige effecten, kan niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten.

Derhalve heeft cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van cysteamine met directe afgifte.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Voor mercaptamine is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

4.2 Nieuw advies

Mercaptamine (cysteamine) is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose, en is geregistreerd in een preparaat met directe afgifte (4 maal daags om de 6 uur, Cystagon®) en met vertraagde afgifte (2 maal daags om de 12 uur, Procysbi®). Inname twee maal daags heeft de voorkeur boven inname viermaal daags.

5 Literatuur

- [1] Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 87-94.
- [2] Brodin-Sartorius A, Tète M, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney International* 2012; 81: 179-189.
- [3] Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; 328: 1157-62
- [4] Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (1):51-59.
- [5] Centraal Bureau voor de Statistiek. Statline, geraadpleegd mei 2016.
- [6] Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2016; 89: 1192-1203.
- [7] EMA. SPC cysteamine maagsapresistente capsules (Procysbi®). 2016. URL; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf.
- [8] EMA. EPAR cysteamine maagsapresistente capsules (Procysbi®). 2013. URL; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf.
- [9] David Cassiman, Cornelissen M, Janssen M, Levtchenko E, Bos M, Boullart K, Sondag K. Clinical relevance and patient relevance of delayed-release cysteamine bitartrate for patients with nephropathic cystinosis. Clinical and patient/caregiver perspective. 16 maart 2016. URL: <https://cystinose.nl/wp-content/uploads/2016/06/Report-Clinical-and-patient-relevance-of-DR-CYS-for-patients-with-nephropathic-cystinosis-Europe-ExPro-16-March-2016.pdf>, geraadpleegd 2 december 2016.
- [10] Gahl WA, Balog JZ, Kleita R et al. Nephropathic cystinosis in adults: natural History and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007; 147:242-250.
- [11] Nesterova G, Williams C, Bernardini I, et al. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 945-51.
- [12] Levtchenko EN, Dael van CM, Graaf-Hess de AC, et al. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 110-113.
- [13] 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 475-80.

- [14] Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics* 2003; 3: 329-341.
- [15] Goldstein SL, Graham N, Warady BA, et al. Measuring health-related quality of life in children with ESRD: performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 285-297.
- [16] Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled cross over trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1112-2012.
- [17] Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed release cysteamine bitartrate. *J Pediatr* 2014; 165: 528-33.
- [18] Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, et al. Switching from immediate-to-extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 91-97. Epub 2016 Jun 27.
- [19] EMA. SPC cysteamine (Cystagon®). 2014. URL; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf.
- [20] Besouw M, Tangerman A, Cornelissen E, et al. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 107: 234-236.
- [21] Gueyffier F, Kassai B. CrYSTObs, a cohort of patients with cystinosis: compliance to cysteamine and neurological complications. Descriptive analysis report compliance at 1 year. Centre d'Investigation clinique de Lyon, april 2016.
- [22] IMS. Adherence analysis comparing Cystagon® and Procysbi® using US claims and prescription data, 2016.
- [23] Dohil R, Gangoiti JA, Cabrera BL, et al. Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine. *J Pediatr* 2010; 156: 823-7.
- [24] Dohil R, Cabrera BL. Treatment of cystinosis with delayed-release cysteamine: 6-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 507-10.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Langman et al. 2012 (RP103-03) [16]	Gekruiste RCT, open label, multicenter, non-inferioriteit, PP analyse, ITT analyse, 6 weken (2x 3 weken)	ITT populatie: 43 PP populatie: 38 (3 bereikten een leukocytaire cystine concentratie > 2 nmol hemicystine/mg eiwit tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte + 2 patiënten vielen uit vanwege een operatie niet gerelateerd aan de studie)	Patiënten die gedurende 2 weken voor randomisatie een leukocytaire cystine concentratie (LCC) < 2 nmol hemicystine/mg eiwit konden handhaven + geen niertransplantatie Gemiddelde leeftijd 11,7 jaar (SD 4,2), gemiddelde BMI 17,8 kg/m ² (SD 2,8), gemiddelde eGFR 86 ml/min per 1,73m ² (SD 34), dagelijkse cystagondosering 55,8 mg/kg (SD 15,2), gemiddelde LCC 0,66 nmol hemicystine/mg eiwit (SD 0,34), % patiënten met LCC < 1 nmol hemicystine/mg eiwit: 86%.	Cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules) (start met 70% van de dosering met cysteamine met directe afgifte waarop de patiënt was ingesteld. Éénmalige ophoging met 20-25% indien LCC > is dan LCC tijdens behandeling met cysteamine met directe afgifte) versus Cysteamine met directe afgifte	Primair: Leukocytaire cystine concentratie, ongunstige effecten	Laag risico op bias. Patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd maar primaire uitkomstmaat was objectief; leukocytaire cystine concentratie, en gemeten in een onafhankelijk laboratorium zonder kennis van de toegewezen behandeling.

Langman et al. 2014 (RP103-04) [17]	Open-label extensie studie van de RP103 studie	40 patiënten uit de RP103 studie	<p>Patiënten die de gehele RP103-03 studie hebben volbracht en door willen gaan met cysteamine met vertraagde afgifte. De publicatie heeft betrekking op deze populatie.</p> <p>De studie loopt momenteel nog, en sluit naast de studiepopulatie uit de RP103-03 studie ook additionele patiënten in die op een stabiele dosering cysteamine met directe afgifte zitten gedurende een periode van minstens 21 dagen voor screening en die gedurende de 6 maanden voor screening geen afwijkende leverfunctie test of nierfunctie hebben gehad.</p>	Cysteamine met vertraagde afgifte (maagsapresistente capsules)	<p>Primair: ongunstige effecten, leukocytaire cystine concentratie</p> <p>Secundair: kwaliteit van leven (PedSQL 4.0), nierfunctie (eGFR), groeisnelheid (Z-score)</p>	Open-label zonder controle groep; hoog risico op bias.
-------------------------------------	--	----------------------------------	--	--	--	--

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Ahlenstiel-Grunau et al 2016 [18]	Case report (totale populatie 12 patiënten, echter nierfunctie slechts voor 5 patiënten gemeten gedurende 2 jaren)
Besouw et al 2012 [20]	Case report (4 patiënten)
Dohil et al 2012 [24]	Case report (2 patiënten)
Dohil et al 2010 [23]	Case report (5 patiënten)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG [7]	2016	Samenvatting van de productkenmerken cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)
EMA / CBG [17]	2014	Samenvatting van de productkenmerken cysteamine met directe afgifte (Cystagon®)
EMA / CBG [8]	2013	European Public Assessment Report (EPAR) cysteamine met vertraagde afgifte (Procysbi®)
Emma et al 2014 [1]	2014	Nephropathic cystinosis: an international consensus document
Langman et al 2016 [6]	2016	Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference