

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-331/V1/07012025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de mercaptamina de liberación retardada (Procsybi®) en el tratamiento de la cistinosis nefropática

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

## Índice

Introducción .....	1
Mercaptamina de liberación retardada (Procsybi®) (11,16) .....	3
Farmacología(11,16) .....	4
Eficacia (16) .....	4
Ensayo pivotal RP103-03(18) .....	4
Ensayo a largo plazo RP103-04(20,21) .....	5
Otros datos de eficacia.....	6
Seguridad(11,16) .....	10
Ensayo pivotal RP103-03.....	10
Ensayo a largo plazo RP103-04(20,21) .....	10
Otros datos de seguridad(11,28) .....	11
Discusión .....	12
Conclusión .....	15
Grupo de expertos .....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	20

## Introducción

La cistinosis es una enfermedad genético-metabólica autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen CTNS que produce la alteración de la síntesis de cistinosina, transportador de la membrana lisosomal que permite la salida de la cistina del lisosoma. Ello conlleva una alteración en la externalización de cistina en los lisosomas y finalmente la acumulación intralisosomal de cistina(1,2).

El acúmulo de cistina intralisosomal en forma de cristales en diferentes órganos causa afectaciones oftalmológicas, endocrinas, neuromusculares, y cardiovasculares, entre otras, con especial afectación tras la evolución a enfermedad renal crónica severa, siendo una de sus complicaciones, el síndrome de Fanconi. Se considera una enfermedad grave en la que la evolución natural en el paciente no tratado con mercaptamina lleva al fallo renal terminal al final de la primera década de la vida(3). La evolución más típica de la disfunción orgánica en los pacientes con cistinosis es



enfermedad renal temprana, enfermedad renal terminal, hipotiroidismo progresivo, diabetes que requiere insulina, complicaciones cardíacas, neuromusculares y del sistema nervioso central. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan hipotiroidismo y atrofia muscular antes de llegar a enfermedad renal terminal(4). La supervivencia de los pacientes ha aumentado desde la primera hasta más allá de la cuarta o quinta década de la vida gracias al desarrollo del trasplante renal pediátrico y al tratamiento con mercaptamina(1).

Se han descrito tres formas clínicas: la cistinosis nefropática infantil, de aparición precoz, que es el subtipo más grave, la cistinosis nefropática juvenil, de debut juvenil o tardío y severidad intermedia, y la cistinosis no nefropática o del adulto, con afectación ocular exclusiva. No obstante, en la práctica clínica se diferencian dos subtipos principales: la cistinosis nefropática de debut en la primera infancia con síndrome de Fanconi severo, que representa el 95% de todos los casos, y la cistinosis no nefropática de inicio tardío, que aparece en el joven o adulto, con afectación renal y/o ocular, que representa menos del 5% del total de casos. En algunos pacientes, la afectación ocular precede en años a la afectación renal(1,5).

Es una enfermedad rara que afecta, tanto en España como en la Unión Europea, aproximadamente a 0,1 de cada 10 000 personas(6,7). Según los expertos clínicos españoles en esta enfermedad, en 2012 había en España 56 pacientes en tratamiento crónico con mercaptamina, siendo aproximadamente un 55% adultos, un 29% niños y un 16% adolescentes; el 57% de los mismos habían recibido un trasplante renal(8).

El diagnóstico de la cistinosis se establece mediante el diagnóstico clínico y se confirma con el diagnóstico bioquímico y molecular. Los signos principales que orientan al diagnóstico son el síndrome de Fanconi severo de aparición precoz y la detección de cristales corneales. El diagnóstico bioquímico se basa en la detección de trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base y de la función renal, así como en la detección de niveles elevados de cistina intraleucocitaria (CIL) en leucocitos totales(1). El método de referencia para el diagnóstico de la cistinosis y monitorización del tratamiento con mercaptamina es la determinación de niveles elevados de CIL cuantificados por cromatografía líquida de alta eficacia, o por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem. A pesar de que no existe un nivel estandarizado de CIL para el diagnóstico de cistinosis entre los distintos laboratorios, y las diferentes técnicas de medición, en general se estima que el diagnóstico se establece con la detección de niveles de CIL  $>1$  nmol 1/2cistina (hemicistina)/mg proteína (habitualmente  $> 2$  nmol hemicistina/mg proteína)(9), excepto en algunas formas de cistinosis juvenil en las que los CIL pueden estar muy levemente elevados, o más frecuentemente en lactantes en los que la linfocitosis fisiológica puede conducir a una subestimación de los niveles de CIL ya que la cistina se acumula especialmente en los leucocitos polimorfonucleares o granulocitos (10). Recientemente se han modificado los niveles de CIL considerados como indicadores de buen control terapéutico: CIL  $\leq 1$  nmol 1/2cistina/mg proteína en el caso de que el método de cuantificación de cistina utilizado sea en leucocitos totales (1), o CIL  $\leq 2$  nmol 1/2cistina/mg proteína si la cuantificación de cistina se realiza en granulocitos(10).

La cistinosis se confirma con la detección de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen CTNS. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes. Las mutaciones con cambio de sentido graves en el gen causal, CTNS (17p13), provocan una forma de la enfermedad más grave (forma infantil) mientras que las mutaciones que permiten una actividad residual de la proteína se asocian a fenotipos más leves (juvenil u ocular)(6).

El objetivo del tratamiento específico de la cistinosis es disminuir el contenido intracelular de cistina en todas las células del organismo, ya que se ha demostrado que el inicio precoz de un tratamiento eficaz se asocia con el aumento de la supervivencia del paciente, y de una menor morbilidad. En concreto, los niveles de cistina leucocitarios deben intentarse mantenerse por debajo de 1 nmol 1/2cistina/mg de proteína. Al tratarse de una enfermedad multisistémica, tanto las manifestaciones renales, como las neurológicas, endocrinas, oftálmicas y el déficit nutricional y de crecimiento, deben tratarse de forma conjunta para disminuir la morbilidad de estos pacientes(1,4,11,12).

Se dispone de escasos medicamentos de uso sistémico con indicación autorizada específicamente en cistinosis. La mercaptamina (también llamada cisteamina) se encuentra disponible en la Unión Europea en dos formas farmacéuticas



para la vía oral: como cápsulas de liberación inmediata (mercaptamina LI) de administración cuatro veces al día, y como cápsulas de liberación retardada (mercaptamina LR), de administración dos veces al día, siendo esta última el objeto de este informe(13,14). El tratamiento oral con mercaptamina debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico y prolongarse de forma crónica(1,4,11). Por el momento, no se dispone de ningún medicamento comercializado con potencial curativo de la enfermedad.

En las enfermedades crónicas graves, el mantenimiento de una calidad de vida aceptable es clave para los pacientes y sus cuidadores. La calidad de vida relacionada con la salud es, según ciertos estudios, inferior en los pacientes pediátricos con cistinosis en comparación con la población pediátrica sana (15), mientras que en una cohorte española de cuidadores de pacientes con cistinosis también se halló que la calidad de vida de dichos cuidadores era media-baja(16)

Según un consenso de expertos en la enfermedad, los pacientes con cistinosis a menudo enfrentan dificultades psicológicas y sociales significativas, incluyendo baja adherencia a la atención médica, angustia emocional, ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención, comportamientos agresivos, dificultades escolares o laborales, aislamiento social y acoso escolar. Los adolescentes y adultos jóvenes corren un particular riesgo de desarrollar complicaciones psicológicas y psicosociales. Algunos de los eventos adversos (EA) que aparecen con frecuencia durante el tratamiento con mercaptamina, como la halitosis, el mal olor corporal y las náuseas, tienen un gran impacto en las relaciones, la autonomía y la vida social, así como en la adherencia al tratamiento(17,18). Por tanto, idealmente los tratamientos disponibles para la cistinosis deberían ser capaces, al menos, de controlar el avance de la enfermedad, a la vez que proporcionan una calidad de vida aceptable para los pacientes y sus cuidadores.

## **Mercaptamina de liberación retardada (Procysbi®) (13,19)**

Mercaptamina LR (Procysbi®) está indicado para el tratamiento de la cistinosis nefropática diagnosticada. Mercaptamina LR (Procysbi®) es un medicamento híbrido de mercaptamina LI (Cystagon®) que se diferencia de ésta por su forma farmacéutica: se trata de cápsulas duras gastroresistentes en lugar de cápsulas duras de liberación inmediata. Esta formulación favorece una liberación retardada del principio activo. El tratamiento con mercaptamina se debe iniciar inmediatamente una vez confirmado el diagnóstico de cistinosis.

Mercaptamina LR está disponible en forma de cápsulas duras gastroresistentes de 25 y 75 mg. La dosis de mantenimiento es de 1,3 g/m<sup>2</sup>/día, dividida en dos dosis administradas cada 12 horas. La dosis puede aumentarse hasta 1,95 g/m<sup>2</sup>/día en función de la tolerabilidad y de los niveles de CIL.

Las cápsulas de mercaptamina LR se pueden administrar con un zumo de fruta ácida o con agua. Mercaptamina LR no se debe administrar con alimentos ricos en grasas o proteínas ni con alimentos congelados. Los pacientes deben evitar regularmente los alimentos y los productos lácteos durante al menos una hora antes y una hora después de tomar mercaptamina LR. Es importante administrar la dosis de mercaptamina LR en función de la ingesta de alimentos de un modo constante y reproducible en el tiempo.

En los niños que presentan riesgo de aspiración, en edad equivalente o inferior a 6 años, se pueden abrir las cápsulas duras y se esparcir su contenido sobre alimentos (puré de manzana o mermelada de frutas), zumos de frutas ácidas, o agua para su administración por vía oral o por sonda de nutrición según corresponda, siguiendo las indicaciones de ficha técnica. No se deben machacar ni masticar las cápsulas o su contenido.

Originalmente, mercaptamina LR fue designado medicamento huérfano en 2010, pero fue retirado del registro comunitario de medicamentos huérfanos en 2023 cuando expiró el periodo de exclusividad de 10 años (7,20).

## Farmacología(13,19)

Mercaptamina reduce la acumulación de cistina en determinadas células (leucocitos, músculos y células hepáticas) de los pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se inicia precozmente, retrasa la aparición de la insuficiencia renal.

Mercaptamina participa en el interior de los lisosomas en una reacción de intercambio de tiol-disulfuro que convierte la cistina en cisteína y disulfuro mixto cisteína-mercaptamina, compuestos que pueden salir del lisosoma en los pacientes con cistinosis.

Los datos farmacocinéticos de esta formulación de mercaptamina LR se obtuvieron del estudio en fase II RP103-01, que comparó mercaptamina de liberación retardada con la mercaptamina de liberación inmediata, así como de 4 estudios en fase I de bioequivalencia (RP103-02,-05, -06 y -09).

Los resultados de estos estudios indican que la formulación LR presenta un tiempo hasta la concentración máxima mayor (a las 3 horas frente a 1 hora) y un mayor tiempo de semivida plasmática (4,23 horas frente a 1,5 horas) en relación con la mercaptamina LI, indicando que la tasa de absorción limita la eliminación del principio activo.

El objetivo fundamental de los estudios -02,-05 y -06 fue el de establecer la bioequivalencia entre la administración del contenido de las cápsulas de mercaptamina dispersado en determinados alimentos y la administración de las cápsulas intactas en diferentes condiciones de alimentación. Los resultados obtenidos confirmaron la bioequivalencia entre ambas formas de administración. En estos estudios se observó que la ingesta de alimentos disminuye la biodisponibilidad de mercaptamina, por lo que deben seguirse las indicaciones establecidas en la ficha técnica.

Por otra parte, ante la posibilidad de que con medicamentos antiácidos que aumentaran el pH gástrico hasta 6 pudiera verse afectada la liberación del principio activo por tratarse de cápsulas gastroresistentes, el estudio -09 evaluó el uso concomitante de mercaptamina LR con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). El estudio demostró que dicho uso concomitante no afecta las características de liberación del fármaco.

En base a estos estudios de farmacocinética se establecieron las dosis a emplear en el estudio pivotal, con el fin de obtener concentraciones plasmáticas similares de principio activo.

## Eficacia (19)

Se dispone de un ensayo pivotal (RP103-03), un ensayo a largo plazo (RP103-04), y de varios estudios de uso en práctica clínica, de los cuales se presentarán en este informe los más relevantes.

### Ensayo pivotal RP103-03 (16,18)

El estudio pivotal RP103-03 fue un estudio fase III, aleatorizado, abierto y cruzado, de no-inferioridad, en el que se comparó mercaptamina LR con mercaptamina LI.

Los principales criterios de inclusión fueron el diagnóstico documentado de cistinosis nefropática, el que los pacientes se encontraran en una dosis estable de mercaptamina de liberación inmediata que mantuviera unos niveles de cistina leucocitaria por debajo de 2 nmoles hemicistina/mg de proteína, con capacidad para tragar las cápsulas enteras, y que en los últimos 6 meses no hubieran tenido cambios clínicamente significativos a criterio del investigador en los tests hepáticos y en la función renal. La tasa de filtración glomerular (ajustada por el área de superficie corporal) debía ser mayor a 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 6 años o con peso menor a 21 kg, recibir mercaptamina por sonda, niveles de hemoglobina menores a 10g/dl, la situación en diálisis crónica, ser receptores de un trasplante renal (es decir, en todos los pacientes la enfermedad se expresaba en sus riñones nativos), o que hubieran expectativas de recibir un trasplante renal en los 3 meses siguientes al inicio del ensayo. Se pidió a los

pacientes que se abstuvieran de tomar inhibidores de la bomba de protones (IBP) o medicamentos reductores de la acidez gástrica 12 horas antes de la primera dosis de mercaptamina LR hasta la finalización del ensayo.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de estas dos secuencias de tratamiento: 3 semanas ( $\pm 3$  días) de tratamiento con mercaptamina LI cada 6 horas seguido de un cambio a mercaptamina LR cada 12 horas durante 3 semanas ( $\pm 3$  días), o la secuencia inversa (en primer lugar mercaptamina LR y, tras 3 semanas, mercaptamina LI).

Mercaptamina LR se administró como cápsulas de 25 y 75 mg cada doce horas y la comparación se estableció con las cápsulas de mercaptamina LI de 50 y 150 mg administradas cada 6 horas. La estimación de la dosis inicial de mercaptamina LR fue calculada en base a la dosis estable previa de mercaptamina LI que recibía el paciente, la relación farmacocinética entre la mercaptamina LI y mercaptamina LR y los parámetros de biodisponibilidad de las dos formulaciones.

La variable principal de eficacia fue la determinación de los niveles de CIL en diferentes momentos del estudio. La no-inferioridad para esta variable se consideraría establecida si el límite superior del intervalo de confianza al 95,8% de la diferencia entre mercaptamina LR y el comparador fuera menor de 0,3 (margen de no inferioridad). Las variables exploratorias fueron la escala genérica PedsQL versión 4.0 (22) (escala de calidad de vida para pacientes pediátricos), y la escala visual analógica (EVA) de dificultad al tragar.

El estudio incluyó a 43 pacientes, en su mayoría niños de entre 6 y 12 años de edad ( $n=27$ ), un menor grupo de pacientes de 12 a 21 años de edad ( $n=15$ ), y un adulto. La dosis diaria media de mercaptamina LR fue de 1513 (SD=477) mg, y la dosis diaria media de mercaptamina LI fue de 1801 (SD=511) mg.

En el análisis en la población por protocolo, la media de los niveles de CIL tras el tratamiento con mercaptamina LR fue de 0,51 (error estándar(EE): 0,05) nmol hemicistina/mg de proteína, mientras que la media de los niveles tras el tratamiento con mercaptamina LI fue de 0,44 (EE=0,05). La diferencia entre ambos fue de 0,08 (SE=0,03) nmol hemicistina/mg de proteína (IC95,8%: 0,01-0,15;  $p<0,001$ ). Se cumplió por tanto el criterio establecido de no inferioridad, ya que el valor superior del IC95,8% (0,15) fue menor al margen de no inferioridad establecido (0,3).

En el caso de los datos de PedsQL, se dispone de pocos datos debido al pequeño número de sujetos evaluados en cada punto temporal. En general, las puntuaciones medianas sugieren que muchos sujetos tuvieron una funcionalidad razonablemente buena durante todo el período de estudio. Sin embargo, las puntuaciones mínimas y máximas revelan que en algunos puntos temporales, algunos sujetos en ambos grupos de tratamiento tenían un desempeño muy deficiente mientras que otros sujetos no presentaban deterioro funcional.

Respecto a los resultados de la EVA sobre la dificultad para tragar, muchos de los sujetos tuvieron puntuaciones EVA de cero en todos los puntos temporales durante ambos periodos de tratamiento cruzado. Solo 3 sujetos tuvieron una puntuación EVA mayor de 4,0 en algún punto temporal. De estos, un sujeto tuvo una puntuación de 10,0 mientras recibía tratamiento con mercaptamina LR, un sujeto tuvo una puntuación de 8,0 mientras recibía tratamiento con mercaptamina LI, y un sujeto tuvo una puntuación de 6,0 mientras recibía tratamiento con mercaptamina LR.

### **Ensayo a largo plazo RP103-04(23,24)**

El ensayo RP103-04 es un estudio abierto a largo plazo que estudió la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica a largo plazo de mercaptamina LR en pacientes pediátricos y adultos con cistinosis. Inicialmente, sólo se les ofreció la oportunidad de participar en este ensayo a los pacientes que habían completado previamente el ensayo pivotal RP103-03. Más tarde, se incluyeron también pacientes que no hubieran participado en dicho ensayo, entre ellos pacientes menores de 6 años y trasplantados renales.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de mercaptamina LR, que se midió mediante la monitorización de EA. El objetivo secundario fue evaluar la farmacocinética y farmacodinámica de

mercaptamina LR en estado estacionario, mediante variables como la evaluación de la eficacia del mantenimiento de los niveles de CIL por debajo de 1 de nmol hemicistina/mg de proteína durante al menos un año, y los niveles valle de mercaptamina.

La variable principal fue el número de pacientes con EA relacionados con el tratamiento. Como variables secundarias, se midieron las concentraciones valle de mercaptamina en sangre y la CIL.

Se incluyeron 60 pacientes (37 niños, 17 adolescentes y 6 adultos), de los cuales 59 recibieron finalmente mercaptamina LR. La mediana de la duración del tratamiento fue 1461 días. En cuanto a la variable principal, 37 pacientes (62,7%) tuvieron un EA que se consideró relacionado con el tratamiento. Respecto a las variables secundarias, si bien no se realizó un análisis estadístico, los resultados confirmaron unos niveles medios de mercaptamina valle relativamente estables a lo largo del tiempo (ver tabla A3). Sin embargo, la concentración media de cistina leucocitaria se mantuvo por debajo de 1 nmol hemicistina/mg de proteína en cada una de las mediciones anuales hasta el año 3 de ensayo, y después superó este valor, si bien el número de pacientes para los que se disponía de datos en ese punto temporal era más reducido (ver tabla A3). Estos resultados se han publicado en EudraCT pero no se han encontrado en revistas revisadas por pares a fecha de redacción de este informe.

Se dispone asimismo de un análisis a los 2 años de tratamiento con mercaptamina LR, que incluyó los 40 pacientes que habían completado en el ensayo RP-103-03 (21). Dicho análisis se encuentra publicado en una revista revisada por pares. A los 24 meses, la media de CIL fue de 0,55 (EE=0,34); mediana 0,53 (rango intercuartílico (RIC)=0,34-0,68) nmol  $\frac{1}{2}$  cistina/mg proteína, mientras que al inicio del estudio fue de 0,43 (EE=0,15), mediana 0,31 (RIC= 0,15 -0,50) nmol  $\frac{1}{2}$  cistina/mg proteína,  $p = 0,38$ . Se dispone también de resultados en otras variables que no se consideraron principales o secundarias en el protocolo del ensayo RP103-04. En cuanto a la calidad de vida, el cambio en los valores de la escala PedsQL a los 24 meses fue estadísticamente significativo respecto al valor basal en 3 medidas: la función social ( $P = 0,049$ ), la función escolar ( $P = 0,004$ ) y la función total ( $P = 0,048$ ), mientras que no se alcanzó significación estadística en las otras dos (física y emocional). Por otra parte, no se detectaron cambios estadísticamente significativos para la puntuación Z de altura a los 24 meses en comparación con la puntuación basal.

## Otros datos de eficacia

Ariceta et al. llevaron a cabo un estudio (22) observacional retrospectivo, multicéntrico, realizado en España, que incluyó 9 pacientes (de los cuales, 4 eran niños), y en el que incluyeron pacientes en los que se hubiera hecho un cambio de tratamiento de mercaptamina LI a mercaptamina LR. El estudio consistió en una única visita en la que se recogieron los datos de la historia clínica del paciente de todas las visitas desde 36 meses antes hasta 36 meses después del cambio de mercaptamina LI a LR (incluido el día del cambio) siguiendo la práctica clínica habitual.

Se incluyeron pacientes de cualquier edad, con diagnóstico documentado de cistinosis nefropática, que habían recibido mercaptamina IR durante al menos 12 meses antes del cambio a mercaptamina LR. La población incluida era muy heterogénea en cuanto a la progresión de la enfermedad (p. ej. algunos pacientes ya habían sido trasplantados renales). El objetivo principal era determinar los beneficios del cambio de tratamiento entre mercaptamina LI y mercaptamina LR. Las variables primarias de eficacia evaluados fueron los niveles de CIL, la dosis diaria total de mercaptamina, el deterioro de la función renal basado en la tendencia de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el crecimiento basado en la puntuación Z y el motivo del cambio a mercaptamina LR. Además, la duración y el número de hospitalizaciones se evaluaron como variables secundarias de eficacia. En cuanto a la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad, se comparó la incidencia de eventos gastrointestinales, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la presencia de olor corporal y halitosis antes y después del cambio. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables. Durante el estudio no se midió formalmente la adherencia al tratamiento con mercaptamina IR o LR. Se incluyeron en el estudio nueve pacientes: tres niños, un adolescente y cinco adultos. La edad en el momento del diagnóstico oscilaba entre 6 meses y 6 años. La edad de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio se

encontraba en el intervalo de 10,1 a 34,4 años. Debido a las diferencias de edad, las disparidades en la progresión de la enfermedad entre los pacientes y una población muy seleccionada, la situación clínica de estos individuos era muy heterogénea y se consideraron dos poblaciones diferentes que se evaluaron por separado en función de la edad (pacientes adultos vs. pediátricos/adolescentes).

En general, no se observaron diferencias significativas en los niveles de CIL antes o después del cambio. Salvo en un paciente, el grupo pediátrico mantuvo los niveles de CIL dentro del intervalo terapéutico objetivo durante todo el periodo de observación, independientemente del tipo de mercaptamina prescrito. Por el contrario, en la población adulta, en la mayoría de pacientes no se notificaron los niveles de cistina o los médicos tratantes no los consideraron fiables.

En los pacientes pediátricos, la mediana de la puntuación Z de altura con el tratamiento con mercaptamina LI fue de -6,9 (RIC: -5,5 a -7,9), en el momento del cambio de formulación de -4,1 (RIC: -3,6 a -5,0) y con mercaptamina LR de -1,5 (-1,3 a -1,9). Dos pacientes que recibían hormona de crecimiento se mantuvieron a dosis estables tras el cambio a mercaptamina LR.

En cuanto a la función renal, la TFGe se mantuvo relativamente estable tras el cambio a mercaptamina LR en pacientes trasplantados y no trasplantados, si bien no se dispone de resultados numéricos para todos los pacientes trasplantados. Los motivos del cambio (se registró más de un motivo por paciente, si era preciso) estuvieron relacionados con EA (6/9 pacientes), falta de adherencia al tratamiento (2/9 pacientes), otros motivos (dificultad para dormir o dificultades para conciliar con el trabajo o el colegio (2/9 pacientes), petición por el paciente (3/9 pacientes), entre otros motivos.

La duración de las hospitalizaciones disminuyó de una media de 29 (EE=33,1) días a 13,1 (EE=14,1) tras el cambio a mercaptamina LR. Además, numéricamente se registraron menos hospitalizaciones después de dicho cambio.

El estudio CrYSTobs(26) es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico realizado en Francia. Se incluyeron pacientes que recibían mercaptamina por vía oral (ya fuera en formulación de liberación inmediata o de liberación retardada), los cuales fueron seguidos durante 12 meses. El tratamiento habitual de los pacientes no cambió debido a la inclusión en el estudio, si bien los pacientes que recibían mercaptamina LI cambiaron a mercaptamina LR por otros motivos, principalmente por la inclusión en ensayos clínicos.

La adherencia a mercaptamina se evaluó principalmente mediante monitorización electrónica: un microcircuito en los envases de los medicamentos que registraba la hora y la fecha de apertura del frasco.

Se tuvieron en cuenta dos criterios de adherencia. El principal criterio de adherencia, denominado "puntuación de adherencia", fue una puntuación ordinal calculada para cada paciente y día, en una escala de 0 (mala adherencia) a 2 (buena adherencia). El segundo criterio de adherencia, denominado «exposición al tratamiento», correspondía al número teórico de horas cubiertas por el tratamiento, considerando que la mercaptamina LI y LR actuaban durante 6 y 12 horas, respectivamente, tras la hora registrada de apertura del frasco. Asimismo, los sujetos autoevaluaron su adherencia en una escala visual analógica. Se realizaron medidas de la cisteína leucocitaria en el día 1 y en los meses 1, 3, 6, 9 y 12. Se realizó un análisis descriptivo de las variables.

Se incluyeron 17 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 13,9 años (rango 5,4-33,0 años). La mediana de edad al diagnóstico fue de 17,0 (rango 3,0-76,9) meses y la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 21,0 (rango 15,5-116,3) meses. La mediana de dosis diaria de mercaptamina fue de 1,05 (0,55 - 1,63) g/m<sup>2</sup>/día. Cuatro pacientes recibían mercaptamina LI al inicio del estudio, si bien después recibieron mercaptamina LR y fue este tratamiento el que recibieron durante la mayor parte del estudio (mediana de días con mercaptamina LI= 27,5 (rango 26-91) vs. mediana con mercaptamina LR= 351 (rango 283-381).

La mediana (rango) de la "puntuación de adherencia" fue de 1,7 (0,1-2). El porcentaje mediano (rango) de días con buena adherencia fue del 80 (1-99)%, disminuyendo al 68 (1-99)% en los pacientes >11 años, si bien dicho análisis no parece que estuviera preespecificado. Tres de los cuatro pacientes que recibieron mercaptamina LI durante parte del estudio tuvieron una puntuación de adherencia más alta con el tratamiento con mercaptamina LR (porcentaje mediano (rango) de días con adherencia parcial o buena con el tratamiento con mercaptamina LI: 27%, 52% y 78%, vs. 74%, 75% y 92% respectivamente con mercaptamina LR), mientras que el otro paciente tuvo puntuaciones de adherencia similares con

ambos tratamientos (35% y 40%). La mediana (rango) de la «exposición al tratamiento» fue de 22,5 (6,1-23,9) horas frente a 14,9 (9,2-20,8) horas en los pacientes tratados con mercaptamina LR y con mercaptamina LI, respectivamente.

A los 12 meses, la mediana (rango) de cistina leucocitaria fue de 1,1 (0,3-2,7) nmol 1/2-cistina/mg proteína, mientras que la mediana del porcentaje de visitas en las que los pacientes tuvieron unos niveles de CIL  $\leq 1$  nmol 1/2cistina/mg proteína fue del 60,0% (0%-100%). No se dispone de los datos de concentración de cistina leucocitaria en otros puntos temporales. Vaisbich et al. realizaron un estudio (27) prospectivo y abierto, llevado a cabo en dos centros de EE.UU. y Brasil, que incluyó pacientes con cistinosis nefropática menores de 6 años que no habían sido tratados previamente con mercaptamina en ninguna de las formulaciones disponibles. El objetivo principal de este estudio era evaluar la seguridad y eficacia de la administración repetida a largo plazo de mercaptamina LR en la concentración de CIL en pacientes con cistinosis nefropática menores de 6 años que no habían recibido tratamiento con mercaptamina. El estudio también evaluó una nueva metodología de inicio y titulación del tratamiento diseñada para maximizar la tolerabilidad en menores de 6 años no tratados.

Se pidió a los pacientes que dejaran de tomar medicamentos antiácidos gástricos al menos 12 horas antes de recibir la primera dosis de mercaptamina LR hasta el final del estudio. En los casos de malestar gástrico intolerable, se permitieron los medicamentos antiácidos gástricos a discreción del investigador. No se administró hormona del crecimiento a ningún paciente del estudio.

Se incluyeron 15 pacientes menores de 6 años, con una media de edad de 2,2 (SD=1,0) años. Ocho pacientes (53,3%) eran varones.

La exposición media al fármaco del estudio fue de  $511,7 \pm 158,1$  días (mediana de 575,0 días; rango de 17-611 días).

La CIL media fue de 3,2 (SD= 3,0) nmol ½ cistina/mg de proteína al inicio y de 0,8 (SD=0,8) nmol ½ cistina/mg de proteína al final del estudio. El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de CIL < 1,0 nmol ½ cistina/mg de proteína aumentó, desde el 20,0% al inicio del estudio hasta el 76,9% al final del estudio.

Hubo un aumento en la media de la puntuación Z de altura (de -3,2 (SD=1,6) al inicio a -0,1 (SD=2,0) al final del estudio), en la media de la puntuación Z de peso (de -4,0 (SD=2,1) al inicio a -1,10 (SD=1,8) al final del estudio) y en la media de la puntuación Z del área de superficie corporal (de -1,8 (SD=1,1) al inicio a -1,3 (SD=1,1) al final del estudio) durante el período de tratamiento, mientras que la media de la puntuación Z del índice de masa corporal se mantuvo relativamente estable (de -1,0 (SD=1,1) al inicio a -1,2 (SD=1,3)).

La media de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) aumentó de 55,93 (SD=22,43) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 15) al inicio, a 63,79 (SD=21,44) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 14) al final del estudio (cambio medio de 8,140(SD=15,48) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

El estudio de Ahlenstiel-Grunow et al.(28) es un estudio de cohortes retrospectivo, observacional y unicéntrico realizado en Alemania, en el que se evaluó el cambio desde la formulación LI a la formulación LR. El objetivo del estudio fue analizar los resultados de la terapia con mercaptamina LR, examinar las principales razones a favor o en contra del cambio de la formulación de mercaptamina LI a la de LR, y determinar el impacto que el cambio ha tenido en los pacientes con cistinosis. Todos los datos se evaluaron de forma descriptiva.

La cohorte de estudio estaba formada por seis varones y seis mujeres, de los cuales tres habían recibido un trasplante renal, con una edad mediana de 12 años (rango 1-18).

De las 12 familias consultadas sobre el cambio de tratamiento con 11 aceptaron cambiar a la formulación de liberación retardada. La razón más destacada para el cambio fueron las dificultades con la administración nocturna de mercaptamina IR (n = 9), seguida de por un control inadecuado de la CIL (n = 2). La falta de adherencia y la halitosis fueron otras de las razones del cambio de medicación. El seguimiento mediano de los pacientes en los que se realizó una transición, al menos transitoria, a mercaptamina LR fue de 14 meses (rango 3-18).

En tres pacientes, se realizó un cambio a mercaptamina LR, pero se tuvo que volver al menos transitoriamente a mercaptamina LI principalmente por EA gastrointestinales o dificultades para la administración por sonda.



Si bien el número total de dosis se redujo, el número total de cápsulas que se debía administrar aumentó (de una a cuatro cápsulas con mercaptamina LI a de una a diez cápsulas con mercaptamina LR) por el menor contenido en mercaptamina de las mismas. Dicho aumento fue generalmente bien aceptado por los pacientes.

La representación gráfica de los valores de la TFGe sugiere que se mantuvieron estables para todos los pacientes que cambiaron de hospital a la formulación LR. Se dispone de valores de TFGe entre 13 y 15 meses de seguimiento de cinco pacientes. En los mismos, la mediana de la TFGe dentro de los 4 meses anteriores al cambio de medicación y aproximadamente un año después de la transición a mercaptamina LR fue de 67 (rango 26-90) y 67 (rango 21-91) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente.

La mediana de los valores de CIL antes y después del cambio fue en ambos casos de 1 nmol hemicistina/mg de proteína (rango de 0,2-5,7 para mercaptamina LI y 0-2,5 para mercaptamina LR). Un paciente presentó una media más alta de CIL tras la transición a mercaptamina LR: se trataba de un paciente con cistinosis de difícil control y con historia de falta de adherencia al tratamiento.

Bjerre et al. publicaron un estudio(29) observacional retrospectivo y multicéntrico, realizado en Noruega, cuyo objetivo fue evaluar la implementación de la terapia con mercaptamina LR en pacientes con cistinosis ya tratados con mercaptamina LI y evaluar los resultados de esta opción. Entre las variables de eficacia estudiadas se encontraron los niveles de CIL, la TFGe, el cambio en la puntuación Z de altura, y entre las variables de seguridad, destacan la halitosis, EA graves y no graves. El análisis estadístico fue descriptivo.

Se incluyeron 10 pacientes, pediátricos y adultos, con una mediana de edad en el momento del cambio a mercaptamina LR de 16,15 años (rango 1,8-36,0). La mediana de seguimiento de los pacientes durante el estudio fue de 60 meses (rango 44-72).

El nivel medio global de CIL permaneció estable tras el cambio a mercaptamina LR, con 1,19 y 1,38 nmol de hemicistina/mg de proteína, respectivamente, con un cambio absoluto de 0,09 (SD=0,66). Cuando se compara el porcentaje de CIL ≤ 1 nmol de hemicistina/mg de proteína, se observó una tendencia a un ligero aumento de las cifras durante el tratamiento a largo plazo (a partir de 3 meses) con mercaptamina LR en comparación con el tratamiento con mercaptamina LI (63,22% (SD=31,21) frente a 47,52% (SD=23,71)). Sin embargo, los 9 pacientes en los que se midió esta variable presentaron al menos intermitentemente niveles de CIL ≤ 1 nmol durante el tratamiento con mercaptamina LR.

En la mayoría de los pacientes, la TFGe disminuyó gradualmente con el tiempo, experimentando algunos de ellos fluctuaciones en la TFGe causadas por distintos acontecimientos individuales. La TFGe media global de estos 5 pacientes disminuyó de 96,86 (SD=10,60) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante el periodo de tratamiento con mercaptamina IR, a 67,68 (SD=24,71) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante el periodo de tratamiento con mercaptamina LR. La TFGe se deterioró más rápidamente durante el periodo de tratamiento a largo plazo con mercaptamina LR, con un cambio medio de la TFGe por año de -3,39 (SD=5,31) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año durante el tratamiento con mercaptamina LI y de -6,80 (SD=8,25) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año con mercaptamina LR.

Se determinó la evolución de la puntuación Z de estatura desde el periodo de tratamiento con mercaptamina LI hasta el periodo de tratamiento a largo plazo con mercaptamina LR para los 5 pacientes que seguían en crecimiento durante ambos periodos (hasta los 19 años). La media de la puntuación Z de la estatura fue de -1,0 (SD=1,1) en el periodo de tratamiento con mercaptamina LI y de -0,3 (SD=0,9) en el periodo de tratamiento con mercaptamina LR. Cuatro de los pacientes fueron tratados con hormona de crecimiento en ambos periodos de tratamiento, mientras que un paciente inició el tratamiento con hormona de crecimiento durante el periodo de tratamiento con mercaptamina LR. El porcentaje medio de dosis prescritas que fueron dispensadas indicaría una adherencia ligeramente superior a mercaptamina LR (95,99% frente a 99,52%, respectivamente).

Van Stein et al. llevaron a cabo un estudio(30) observacional, retrospectivo, unicéntrico, realizado en Alemania, cuyo objetivo fue comparar la efectividad de mercaptamina LI y mercaptamina LR en cuanto a los niveles de CIL y mercaptamina en sangre tras una dosis única, así como evaluar la aparición de EA. Las mediciones se realizaron durante dos días: el primer día se administró una dosis única de mercaptamina LI a cada uno de los pacientes, y el segundo día, cada uno de ellos recibió una dosis única de mercaptamina LR. La dosis de mercaptamina LR fue del 70% de la dosis equivalente de mercaptamina LI. Los niveles de CIL y mercaptamina se midieron ambos días. Durante el periodo de medición se realizaron entrevistas clínicas para evaluar la aparición de EA.

Se incluyeron 17 pacientes (3 niños, 6 adolescentes y 8 adultos) con una media de edad de 22,8 años (SD=10,5). Las diferencias en los niveles de mercaptamina entre las dos formulaciones fueron estadísticamente significativas, excepto al inicio y después de 120 minutos. Las concentraciones mínimas medias de CIL fueron 0,38 (SD=0,3) nmol de cistina/mg de proteína con mercaptamina LI y 0,41 (SD=0,41) nmol de cistina/mg de proteína con mercaptamina LR.

## Seguridad(13,19)

### Ensayo pivotal RP103-03

En general, en el ensayo RP103-03, los EA más frecuentes durante el tratamiento con mercaptamina LR fueron los gastrointestinales (32,6% vs 22,0% durante el tratamiento con mercaptamina LI), especialmente las náuseas (18,6% vs. 12,2%), vómitos (16,3% vs. 7,3%), y dolor abdominal (9,3% vs. 0,0%), así como los relacionados con el sistema nervioso, (14,0% vs. 2,4%), especialmente el dolor de cabeza (3,0% vs. 0,0%), los trastornos generales y del lugar de administración (9,3% vs. 0,0%), trastornos del metabolismo y la nutrición (9,3% vs. 7,3%) y trastornos vasculares (9,3% vs. 2,4%).

En total hubo 3 pacientes con acontecimientos adversos graves (uno en el estudio pivotal y dos en el estudio de extensión) que se consideraron relacionados con mercaptamina (molestias abdominales, estreñimiento y diarrea).

Se notificó un EA considerado como significativo en un voluntario sano. Dicho sujeto tuvo una posible reacción anafiláctica y requirió hospitalización para el tratamiento de náuseas, emesis y cambios ortostáticos y de signos vitales significativos.

En el estudio pivotal RP103-03 hubo 2 pacientes que interrumpieron el fármaco del estudio debido a EA. Un paciente interrumpió el tratamiento debido a vómitos prolongados (aproximadamente 2 meses) que se resolvieron tras la interrupción. El segundo paciente interrumpió el estudio tras experimentar disminución del apetito y dispepsia (ambos EA se consideraron de grado 1 y probablemente relacionados con el tratamiento).

En cuanto a ciertos EA que afectan a la calidad de vida de los pacientes con cistinosis, como la halitosis, el mal olor corporal, etc., durante el ensayo pivotal se reportaron en un único paciente de uno u otro grupo de tratamiento, o no se reportaron dichos EA.

### Ensayo a largo plazo RP103-04(23,24)

Según los datos publicados en EudraCT, en el ensayo RP103-04, el 98,3% de los pacientes reportó un EA, y el 62,7% reportó al menos un EA relacionado con el tratamiento. El 54,2% de los pacientes notificó un EA grave, siendo los más frecuentes dolor de cabeza (37,3%), náuseas (27,1%), dolor abdominal (20,3%), apendicitis (11,9%), gastroenteritis (10,2%), deformidad en la rodilla (8,5%), deshidratación (8,5%), vómitos (6,8%), hipopotasemia (6,8%) y fallo renal crónico (6,8%). Se reportaron como EA graves relacionados con la medicación seis EA: vómitos (dos eventos) y fallo renal, diarrea, estreñimiento y gastroenteritis (un evento cada uno).

En el estudio de extensión, cuatro pacientes han interrumpido el tratamiento, dos de ellos debido a EA: vómitos intermitentes en un paciente, y dispepsia constante y disminución del apetito en el otro paciente.

## Otros datos de seguridad(13,31)

Se han notificado algunos casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de mercaptamina (clorhidrato de mercaptamina o bitartrato de mercaptamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día. En algunos casos, estas lesiones estaban asociadas a estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron deformidad de rodilla, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, fractura por compresión y escoliosis. En los pocos casos en los que se realizó un estudio histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis. Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de mercaptamina(11,12).

Se dispone asimismo de un estudio retrospectivo(31) cuyo objetivo fue identificar y caracterizar los casos de colonopatía fibrosante asociada a mercaptamina LR en pacientes con cistinosis nefropática notificados al Sistema de Notificación de Eventos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense y/o disponibles en la literatura científica. Se identificaron cuatro casos de colonopatía, incluido un caso que también se encuentra publicado en la literatura(32).

Dos de los cuatro casos tenían un diagnóstico definitivo de colonopatía fibrosante confirmado por histopatología. En los dos casos restantes, se sospechó colonopatía fibrosante pero no se confirmó. La edad media de los pacientes fue de 14 años (rango: 5-21). En los dos casos en los que se disponía de información para la evaluación de la dosis, la dosificación de mercaptamina LR no se aproximó a las dosis diarias máximas. Los síntomas informados incluyeron vómitos, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta o persistente e incontinencia fecal. En un caso, la latencia de los síntomas fue de 26 meses y la latencia del diagnóstico de colonopatía fibrosante fue de 5 meses después del desarrollo de los síntomas. Otro caso informó que la aparición de los síntomas se produjo aproximadamente 12 meses después del inicio de mercaptamina LI. En un caso, mercaptamina LR se cambió a mercaptamina LI. Los autores concluyen que no se identificaron factores de riesgo específicos para la aparición de colonopatía fibrosante, como la dosis, la edad, la duración del tratamiento o la formulación, en parte debido a que los datos disponibles son limitados.

En el estudio observacional de Ariceta et al. (21) se evaluó la seguridad y la tolerabilidad, se comparó la incidencia de eventos gastrointestinales, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la presencia de olor corporal y halitosis antes y después del cambio de tratamiento a mercaptamina LR. En cuanto a los EA gastrointestinales, seis pacientes informaron de menos EA gastrointestinales mientras tomaban mercaptamina LR, un paciente no describió cambios significativos tras el cambio y dos pacientes describieron un aumento en la aparición de EA gastrointestinales. Respecto al olor corporal, tres de los cuatro pacientes que lo presentaban antes del cambio manifestaron tener menos olor corporal, mientras que en el otro paciente se siguió reportando. En relación con la halitosis, se reportó menos frecuentemente en los cuatro pacientes que la manifestaban antes del cambio, y la manifestó un paciente que no lo hacía previamente. Por último, algunos de los pacientes informaron de un menor uso de IBP (se notificó su uso en menos visitas tras el cambio a mercaptamina LR en 8 pacientes, y en uno se empezó a utilizar un IBP tras el cambio).

En el estudio observacional de Vaisbich et al. (27), la incidencia general de eventos adversos (EA) fue del 100%. Los EA más frecuentemente reportados fueron vómitos e infección de las vías respiratorias altas (50% de los pacientes cada uno), gastroenteritis (35,7%), y diarrea, deshidratación y fiebre (21,4% de los pacientes cada uno). Doce pacientes (80,0%) tuvieron al menos un evento adverso grave (SAE), pero todos ellos se consideraron no relacionados con el fármaco del estudio.

En el estudio experimental de Belouw et al. (33) en el que se estudió la cantidad de dimetilsulfuro (DMS) en aire espirado tras la administración de mercaptamina LI y mercaptamina LR, se incluyeron cuatro pacientes que participaron en el ensayo RP103-03. Todos los pacientes eran varones. La edad mediana era de 14 años (rango: 11-20), la TFGe mediana era de 71,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango: 49,0 -161,7). Se recogieron muestras de aliento y se midieron en un cromatógrafo de gases.

Para mercaptamina LI, se recogieron muestras de aliento antes de la administración y a los 30 min, 1, 2, 3, 4 y 6 h después. Para mercaptamina LR, se recogieron muestras de aliento antes de la administración y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 h después. Los niveles plasmáticos de mercaptamina se midieron en los mismos puntos temporales mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa. La mediana de AUC de DMS con el tratamiento con mercaptamina LI fue de 7,0 (rango 2,5–16,3) nmol·h/L y con el tratamiento con mercaptamina LR fue de 3,5 (rango 1,2–8,2) nmol·h/L ( $p=0,068$ ). En todos los pacientes estudiados se encontró una disminución de los niveles de DMS en el aliento después de la administración de mercaptamina LR, en comparación con mercaptamina LI. Los pacientes con un AUC de DMS más alto mostraron disminuciones más prominentes. Se detectó metanotiol (MT) en pequeñas cantidades en dos pacientes. En conclusión, si bien el limitado tamaño es una limitación importante, teóricamente el tratamiento con mercaptamina LR favorecería una menor excreción de DMS en aliento, favoreciendo por tanto la disminución de la halitosis.

En el estudio de Bjerre et al.(29) que incluyó 10 pacientes, el número total de EA detectados fue mayor con mercaptamina LI que con mercaptamina LR (12 vs. 4), los cuales afectaron a 6 y 3 pacientes, respectivamente. En términos de EA específicos, dos pacientes sufrieron halitosis y náuseas cada uno, mientras que la colitis y el estreñimiento ocurrieron en dos pacientes cada uno durante el tratamiento con mercaptamina LR. Un total de 7 pacientes experimentaron halitosis en algún momento del tratamiento con mercaptamina. Tras el cambio a la formulación de liberación retardada, 4 pacientes (57,1%) informaron de una mejoría, un paciente (14,3%) no notificó cambios, y 2 pacientes (28,6%) informaron de un empeoramiento de los síntomas. A un paciente se le diagnosticaron dos EA graves (colitis y nefritis tubulointersticial) 8 meses después de la transición a mercaptamina LR. No estaba claro si la colitis podía tener relación con el fármaco, por lo que se decidió interrumpir de forma permanente el tratamiento con mercaptamina LR y volver al tratamiento con mercaptamina LI.

En el estudio de Van Stein et al., (30) que incluyó 17 pacientes, el 88,2% notificaron EA gastrointestinales, así como olor corporal sulfuroso tras la administración de mercaptamina LI. Con mercaptamina LR, el 35,3% sufrieron EA gastrointestinales, y el 23,5% los describieron como menos graves que con mercaptamina LI. El 29,4% de los pacientes percibieron olor corporal sulfuroso, y el 17,6% describieron este EA como menos intenso.

## Discusión

Actualmente, mercaptamina es el único principio activo disponible en la UE para el tratamiento específico de pacientes con cistinosis. El primer medicamento con mercaptamina oral, en una formulación de liberación inmediata, recibió autorización de comercialización en la UE en 1997. Por su parte, la formulación de liberación retardada objeto de este informe recibió autorización de comercialización en la UE en 2013.

Mercaptamina LR ha demostrado ser no inferior a mercaptamina LI, con un perfil de seguridad similar. La principal diferencia entre ambos medicamentos se encuentra en la frecuencia de administración: la formulación de mercaptamina de liberación retardada permite una administración cada 12 horas, frente a la administración cada 6 horas de las cápsulas de liberación inmediata.

Tanto el diseño cruzado como no ciego se consideran adecuados dado las características de la enfermedad y de los comparadores. El margen de no inferioridad se puede considerar clínicamente aceptable, ya que una diferencia de esta magnitud es significativamente menor que el efecto esperado del tratamiento con mercaptamina LI que disminuye los valores de CIL de  $>2$  a  $<1$  nmol hemicistina/mg proteína. La población incluida en el ensayo pivotal se considera representativa de la población general con cistinosis, salvo los pacientes menores de 6 años, ya que fueron excluidos de este ensayo. Sin embargo, los pacientes menores de 6 años fueron incluidos en otros estudios mencionados en este informe, y se considera que esta población está suficientemente estudiada dada la baja prevalencia de la enfermedad.

Si bien por el propio diseño de no inferioridad del ensayo la variable principal es de tipo intermedio, también se midieron variables que se pueden considerar finales, de más relevancia clínica, como las mejoras en la escala PEdsQL. Los resultados sobre calidad de vida obtenidos en el ensayo pivotal no permiten establecer conclusiones sobre una posible mejora en la calidad de vida, mientras que en el ensayo RP103-04, el cambio en los valores de la escala PedsQL a los 24 meses fue estadísticamente significativo respecto al valor basal en 3 medidas: la función social, escolar y en la función total, mientras que no se alcanzó significación estadística en las otras dos (física y emocional)(21). Esta escala está validada para pacientes pediátricos y adolescentes(19), por lo que al menos en dicha población se habría comprobado cierta mejora a largo plazo en varios aspectos de la calidad de vida, constituyendo un beneficio clínico relevante.

En el ensayo pivotal, se pidió a los pacientes que recibían mercaptamina LR que dejaran de utilizar inhibidores de la bomba de protones (IBP). El titular de la autorización de comercialización presentó un estudio (RP103-HLTA009)(19) que demuestra que el uso concomitante de medicación que aumenta el pH gástrico no influye en las características de liberación retardada de mercaptamina LR. El porcentaje de EA gastrointestinales fue mayor (32,6% vs 22,0%) durante el periodo de tratamiento con mercaptamina LR y es posible que, dado que se ha comprobado que se pueden coadministrar, en la práctica clínica los pacientes en tratamiento con mercaptamina LR utilicen también un IBP y los EA gastrointestinales sean menos frecuentes de lo hallado en el ensayo RP103-03.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con los profesionales sanitarios(34). La principal diferencia entre mercaptamina LR y mercaptamina LI se encuentra en una menor frecuencia de administración de la formulación de liberación retardada, y teóricamente esta diferencia podría implicar una mejora en la adherencia.

En muchas enfermedades crónicas, se ha demostrado que la adherencia disminuye a medida que aumenta la complejidad del régimen terapéutico (es decir, el número de formas farmacéuticas por dosis, los horarios de administración estrictos, el número de dosis al día y la necesidad de observar requisitos estrictos relacionados con la ingesta o el ayuno de alimentos o líquidos)(34). En una revisión sistemática(32) que incluyó 76 estudios en los que se controló la adherencia mediante monitorización electrónica, la adherencia fue mayor en aquellos estudios en los que la pauta posológica era dos veces al día vs. cuatro veces al día, entre otras comparaciones, si bien las tasas de adherencia fueron muy variables entre estudios debido a las distintas patologías incluidas.

En los pacientes con cistinosis en tratamiento con mercaptamina, independientemente de la formulación, coexisten varios factores de riesgo para la no adherencia: la pauta posológica compleja, la aparición de EA que afectan a la calidad de vida (especialmente el mal olor corporal y la halitosis), y en general el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida (8,18). Según una encuesta realizada en España a pacientes con cistinosis, los pacientes mencionaron como los principales inconvenientes del tratamiento con mercaptamina el olor desagradable (44%), tomar demasiados medicamentos (44%), un número excesivo de dosis diarias (35%) y los EA gastrointestinales (24%), y demandaron nuevas estrategias terapéuticas para aumentar la adherencia al tratamiento con mercaptamina como menor frecuencia de las tomas, reducción del número de comprimidos o del tamaño de los comprimidos (60%), así como el aumento de la educación sobre la enfermedad (42%) (8). Todos estos factores parecen tener, por tanto, un impacto importante en la adherencia al tratamiento con mercaptamina.

Asimismo, la adherencia al tratamiento es esencial para prevenir el daño de los órganos diana de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes. En un estudio retrospectivo, cada año de tratamiento para la depleción de cistina en el que se consiguió mantener niveles de CIL  $<1,0$  nmol hemicistina/mg proteína se tradujo en casi un año de función renal preservada(37).

Los datos que indicarían una mejora en la adherencia de los pacientes y en su calidad de vida con la nueva formulación de mercaptamina LR son relativamente escasos y tienen ciertas limitaciones, especialmente relacionadas con el diseño de los estudios y el número de pacientes incluidos, que se explican parcialmente por el propio contexto de la enfermedad (8,26,29). Ciertos estudios muestran que la adherencia al tratamiento con mercaptamina LI es adecuada

en pacientes pediátricos pero es menor en adolescentes y adultos (8). A este respecto, un estudio(26) en el que se utilizó un sistema electrónico de monitorización de medicación en pacientes con cistinosis nefropática demostró una mayor “exposición al tratamiento”, entendida como número de horas al día cubiertas por el tratamiento, con mercaptamina LR frente a mercaptamina IR (medianas de 22,8 h frente a 14,9 h diarias), si bien la interpretación de la diferencia en el estimador puntual se ve dificultada por el amplio solapamiento de los rangos de ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, los resultados de otro estudio, en el que se registró el número de dispensaciones, indicarían que la adherencia es mayor al 95% con ambas formulaciones(29). Se ha de considerar que, en el primer estudio mencionado, se realizó una medición electrónica de la apertura del frasco de los comprimidos, y en el segundo únicamente una medición de las dispensaciones, por lo que el primer caso se podría considerar una medida más objetiva y/o representativa de la adherencia al tratamiento.

El número de cápsulas a administrar en cada toma seguiría siendo elevado con la formulación de liberación retardada, hecho que podría seguir dificultando la adherencia al tratamiento. Teniendo en cuenta la dosis diaria media de mercaptamina LR en el ensayo pivotal (1513 mg/d), aproximadamente se tendrían que administrar 10 cápsulas de 75 mg cada 12 horas. Actualmente, con la misma suposición (dosis diaria media de mercaptamina LI de 1801 mg/d durante el ensayo pivotal), el número de cápsulas también es muy elevado, 6 cápsulas de 150 mg cada 12h(21). En el estudio de Ahlenstiel-Grunow et al. (28), los autores informan que el número total de cápsulas a administrar aumentó por el menor contenido en mercaptamina de las mismas, pero que dicho aumento fue generalmente bien aceptado por los pacientes. Sin embargo, se desconoce cómo se midió la aceptación y si sería trasladable a nuestro entorno.

El perfil de seguridad de mercaptamina LR en el ensayo pivotal fue similar al de mercaptamina LI, destacando en ambas formulaciones los EA gastrointestinales. Se dispone de ciertos datos a largo plazo sobre la seguridad de mercaptamina LR, que apuntarían a un perfil similar al observado en el ensayo pivotal.

Mercaptamina se metaboliza en compuestos volátiles de azufre (dimetilsulfuro y metanotiol), por lo que el tratamiento se asocia con frecuencia a un olor corporal desagradable y a halitosis, EA que impactan de forma importante en la calidad de vida y las relaciones sociales de los pacientes con cistinosis (17,18). Besouw et al. describieron una menor AUC de dimetilsulfuro tras la administración de mercaptamina LR en comparación con la formulación LI, con una AUC equivalente de mercaptamina, si bien el estudio sólo incluyó cuatro pacientes(25,30). Por tanto, si bien con las limitaciones señaladas, es posible que el uso de mercaptamina LR sea capaz de controlar o disminuir la aparición de EA relacionados con el mal olor corporal y la halitosis. El olor cutáneo desagradable y la halitosis son reacciones adversas frecuente con ambas formulaciones, según se establece en sus fichas técnicas (11,12).

Al igual que otros medicamentos que emplean un copolímero de ácido metacrílico-acrilato etílico para la fabricación de la cápsula, se ha incluido una advertencia en la ficha técnica sobre el riesgo potencial de colonopatía fibrosante. Se han reportado casos poscomercialización (31). Respecto a la toxicidad cutánea, dosis altas de mercaptamina producen lesiones cutáneas graves como pseudotumores moluscoides clasificados previamente como síndrome tipo Ehlers-Danlos, por lo que también se debe monitorizar la piel en los pacientes que reciben mercaptamina LR (13,14).

Tradicionalmente, el tratamiento de la cistinosis nefropática se ha basado en el uso de mercaptamina oral, cuyo objetivo es reducir la acumulación de cistina intracelular. En los últimos años, el estudio del impacto de otros factores fisiopatológicos relacionados no con el depósito de cristales de cistina, sino con la ausencia de cistinosisina, ha llevado a iniciar el desarrollo de nuevas moléculas y productos biológicos que actúan sobre la disfunción mitocondrial (12). Entre las terapias emergentes destaca la molécula ELX-02, un análogo de los aminoglucósidos con capacidad de leer a través de mutaciones sin sentido mediante interacción en el ribosoma, permitiendo la síntesis de proteínas completas y funcionales en enfermedades monogénicas como la cistinosis (38). Se inició un ensayo fase II de ELX-02 en pacientes con cistinosis, pero se suspendió tras la inclusión de sólo 3 pacientes (39). También se están investigando tratamientos basados en el trasplante de células madre hematopoyéticas a las que previamente se les ha transferido *ex vivo*, a través de un lentivirus modificado, el gen CTNS funcional con el objetivo de revertir el fenotipo de la enfermedad (37).De

demostrar eficacia y seguridad, constituiría un tratamiento potencialmente curativo de la cistinosis. Actualmente, se está realizando un ensayo clínico fase I/II(41) basado en esta terapia.

## Conclusión

Mercaptamina de liberación retardada en cápsulas duras gastroresistentes ha demostrado ser no-inferior a mercaptamina de liberación inmediata en cápsulas duras en un ensayo a corto plazo, con un perfil de seguridad similar. Los datos procedentes del ensayo clínico a largo plazo indicarían que mercaptamina LR mantiene los niveles de cistina intraleucocitaria estables y por debajo del umbral de  $1 \text{ nmol } 1/2 \text{ cistina/mg proteína}$  durante periodos de seguimiento de varios años, con resultados estadísticamente significativos en varios dominios de la escala PedsQL de calidad de vida, si bien la mayor parte de pacientes sigue reportando EA durante el tratamiento.

Desde un punto de vista teórico, podría esperarse una mejora en la adherencia al tratamiento con la posología de administración dos veces al día que proporciona mercaptamina LR respecto a la administración cuatro veces al día de mercaptamina LI. La escasez de evidencia actualmente disponible, y el tipo de estudios de la que procede, no permite concluir si se obtiene una mejora de la adherencia al tratamiento con la formulación de liberación retardada. Dada la baja prevalencia de la enfermedad, la realización de estudios metodológicamente más robustos es muy compleja.

Por tanto, mercaptamina de liberación retardada en cápsulas duras gastroresistentes constituye una opción terapéutica en pacientes con cistinosis; con la ventaja de una pauta posológica más espaciada, siendo su uso especialmente valorable en aquellos pacientes en los que se haya documentado, de forma objetiva y durante periodos de tiempo adecuados, una mala adherencia al tratamiento con mercaptamina de liberación inmediata en cápsulas duras.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Asociación española de urología (AEU), la Asociación Española de Trasplantados (AET), la Sociedad Española de Nefrología (SENFRO), la Sociedad Española de Trasplante (SET), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Federación Nacional de Asociaciones ALCER (Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación para la investigación y la información de enfermedades renales genéticas (AIRG) y la Asociación Cistinosis España (ACE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Mercaptamina LR (Procysbi®) (11)	Mercaptamina LI (Cystagon®) (14)
<b>Presentación</b>	Cápsulas duras gastroresistentes 25 y 75 mg	Cápsulas duras 50 mg y 150 mg
<b>Posología</b>	<p>Dosis individualizada, según niveles de cistina leucocitaria, administrada cada 12 horas.</p> <p>En general, dosis de mantenimiento prevista 1,3 g/m<sup>2</sup>/día en dos dosis cada 12 horas</p> <p>La dosis máxima recomendada es de 1,95 g/ m<sup>2</sup> /día</p>	<p>Dosis individualizada, según niveles de cistina leucocitaria, administrada cada 6 horas.</p> <p>Niños hasta 12 años: dosis recomendada 1,30 g/ m<sup>2</sup>/día dividida en cuatro tomas.</p> <p>Pacientes mayores de 12 años y con un peso superior a 50 kg: dosis recomendada 2 g/día dividida en cuatro tomas al día.</p>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Tratamiento de la cistinosis nefropática diagnosticada	Tratamiento de la cistinosis nefropática demostrada
<b>Eventos adversos</b>	<p><b>Muy frecuentes:</b> Anorexia, vómitos, náuseas, diarrea, letargia, fiebre</p> <p><b>Frecuentes:</b> Dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis, olor cutáneo desagradable, erupción, astenia, anomalías de la función hepática.</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b> Vómitos, náuseas, diarrea, letargia, fiebre</p> <p><b>Frecuentes:</b> anomalías en las pruebas de la función hepática, cefalea, encefalopatía, dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis, olor cutáneo desagradable, erupción, astenia</p>
<b>Conveniencia*</b>	<p>Administración cada 12 horas por vía oral</p> <p>Se puede administrar con un zumo de fruta ácida o con agua.</p> <p>No se debe administrar con alimentos ricos en grasas o proteínas ni con alimentos congelados</p>	<p>Administración cada 6 horas por vía oral</p> <p>Para los niños menores de seis años, se puede abrir la cápsula y esparcir su contenido en los alimentos (por ejemplo leche, patatas o alimentos con almidón), o mezclarlo con el biberón. No se debe mezclar con bebidas ácidas.</p> <p>La tolerabilidad digestiva mejora si se administra con las comidas o inmediatamente después.</p>
<b>Otras características diferenciales</b>	Contiene como excipiente copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1): se ha asociado con riesgo de colonopatía fibrosante. Se han descrito casos poscomercialización.	

**Tabla A2.** Resultados del ensayo pivotal RP103-03. (19)

Ensayo pivotal RP103-03				
Variable evaluada en el estudio	Mercaptamina LR	Mercaptamina LI	Diferencia de medias (error estándar) ; (IC 95,8%)	P (no inferioridad)
<b>Cistina intraleucocitaria</b> <b>Media (error estándar)</b> <b>(nmol hemicistina/mg proteína)</b> <b>Población PP (N= 39)</b>	0,51 (0,05)	0,44 (0,05)	0,08 (0,03) ; 0,01 - 0,15	<0,0001

\* Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado.

\*\* Calculadoras para variables binarias: RAR y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera.

**Tabla A3.** Resultados del ensayo a largo plazo RP103-04 (23)

Ensayo a largo plazo RP103-04	
Variable evaluada	Mercaptamina LR (N=59)
Variable principal: número de pacientes con TEAE	58 (98,31%)
Pacientes con AE relacionados con el tratamiento	37 (62,71%)
Pacientes con EA grado $\geq 3$	24 (40,68%)
Pacientes con EA graves	32 (54,24%)
Pacientes con EA que llevaron a la discontinuación	3 (5,08%)
Variable secundaria: concentraciones valle de mercaptamina (media [desviación estándar])	
Día 1 (N=19)	0,17 ( 0,093 )
Mes 6 (N=56)	0,29 (0,613)
Año 1 (N=56)	0,37 (0,513)
Año 1,5 (N=56)	0,48 (0,718)
Año 2 (N=45)	0,36 (0,412)
Año 3 (N=28)	0,34 (0,659)
Año 4 (N=38)	0,47 (0,708)
Año 5 (N=26)	0,40 (0,399)
Variable secundaria: concentración de cistina intraleucocitaria (nmol hemicistina/mg proteína) (media [desviación estándar])	
Día 1 (N=18)	1,68 (1,275)
Mes 6 (N=56)	0,93 (1,174)
Año 1 (N=55)	0,65 (0,569)
Año 1,5 (N=54)	0,75 (0,852)
Año 2 (N=44)	0,65 (0,851)
Año 3 (N=28)	0,66 (0,575)
Año 4 (N=28)	1,38 (1,672)
Año 5 (N=24)	1,17 (2,117)

## Referencias

1. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: Recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología*. 2015 May;35(3):304–21.
2. Guo X, Schmiede P, Assafa TE, Wang R, Xu Y, Donnelly L, et al. Structure and mechanism of human cystine exporter cystinosin. *Cell*. 2022 Sep;185(20):3739–3752.e18.
3. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jun;23(6):863–78.
4. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1192–203.
5. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 Jan;3(1):27–35.
6. Orphanet. Cistinosis. [Internet]. Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/213?name=cistinosis&mode=name>
7. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation Cysteamine bitartrate (gastroresistant) for the treatment of cystinosis (EMA/COMP/405606/2010 Rev.1).
8. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, et al. Cysteamine (Cystagon(R)) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Mar 1;30(3):475–80.
9. Levchenko E, De Graaf-Hess A, Wilmer M, Van Den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Comparison of Cystine Determination in Mixed Leukocytes vs Polymorphonuclear Leukocytes for Diagnosis of Cystinosis and Monitoring of Cysteamine Therapy. *Clin Chem*. 2004 Sep 1;50(9):1686–8.
10. García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2013 Feb;46(3):271–4.
11. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbe A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep 1;29(suppl 4):iv87–94.
12. Ariceta G. Cistinosis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. [Internet]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/393>
13. Ficha técnica Procysbi (mercaptamina) cápsulas gastroresistentes [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/procysbi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/procysbi-epar-product-information_es.pdf)
14. Ficha técnica Cystagon (mercaptamina) cápsulas duras [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cystagon-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cystagon-epar-product-information_es.pdf)
15. Witt S, Kristensen K, Hohenfellner K, Quitmann J. Health-related quality of life and patient-reported outcome measurements in patients with cystinosis. *JIMD Rep*. 2023 Mar;64(2):199–211.
16. González K, Eixarch T, Nuñez L, Ariceta G. Quality of life and mental health status in caregivers of pediatric patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Nov 5;19(1):415.
17. Besouw M, Blom H, Tangerman A, de Graaf-Hess A, Levchenko E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab*. 2007 Jul;91(3):228–33.



18. Stabouli S, Sommer A, Kraft S, Schweer K, Bethe D, Bertholet-Thomas A, et al. Addressing the psychosocial aspects of transition to adult care in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2024 Oct;39(10):2861–74.
19. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Procysbi (EMA/375807/2013) Procedure No. EMEA/H/C/002465 [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/procysbi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/procysbi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. European Commission. Public Health-Union Register of medicinal products. Community Register of not active orphan medicinal products. Cysteamine bitartrate (gastroresistant) (EU/3/10/778) [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o778.htm>
21. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, et al. A Randomized Controlled Crossover Trial with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate in Nephropathic Cystinosis: Effectiveness on White Blood Cell Cystine Levels and Comparison of Safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1112–20.
22. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations: *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800–12.
23. EU Clinical Trials Register. A Long-Term, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103) in Patients with Nephropathic Cystinosis (2010-018365-34) [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018365-34/results>
24. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P, Deschenes G, 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 Sep;165(3):528–533.e1.
25. Ariceta G, Santos F, López Muñoz A, Hermida A, Matoses ML, Ventura A, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in patients with nephropathic cystinosis: from clinical trials to clinical practice. *Clin Kidney J*. 2024 Apr 1;17(4):sfae049.
26. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschênes G, Morin D, Vianey-Saban C, et al. Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: A unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CRYSTobs. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2021 Mar;36(3):581–9.
27. Vaisbich MH, Caires Ferreira J, Price H, Young KD, Sile S, Checani G, et al. Cysteamine bitartrate delayed-release capsules control leukocyte cystine levels and promote statural growth and kidney health in an open-label study of treatment-naïve patients <6 years of age with nephropathic cystinosis. *JIMD Rep*. 2022 Jan;63(1):66–79.
28. Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2017 Jan;32(1):91–7.
29. Bjerre A, Aase SA, Radtke M, Siva C, Gudmundsdottir H, Forsberg B, et al. The effects of transitioning from immediate release to extended release cysteamine therapy in Norwegian patients with nephropathic cystinosis: a retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2023 Nov;38(11):3671–9.
30. Van Stein C, Klank S, Grüneberg M, Ottolenghi C, Grebe J, Reunert J, et al. A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec;16(1):387.
31. Kishk OA, Kim I, Cheng C, Summan M, Muñoz MA. Fibrosing colonopathy associated with cysteamine bitartrate delayed-release capsules in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol*. 2024 Aug;39(8):2429–33.
32. Fiore D, Sohini V, Mileti E, Fiore N. Fibrosing Colonopathy Presenting in a Patient with Cystinosis. *JPGN Rep*. 2023 Aug;4(3):e321.
33. Besouw M, Tangerman A, Cornelissen E, Rioux P, Levtchenko E. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Mol Genet Metab*. 2012 Sep;107(1–2):234–6.
34. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>



35. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296–310.
36. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del “Día de la Adherencia” del 2013. *Farm Hosp.* 2015;39(2):109–13.
37. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jun;30(6):945–51.
38. Brasell EJ, Chu LL, Akpa MM, Eshkar-Oren I, Alroy I, Corsini R, et al. The novel aminoglycoside, ELX-02, permits CTNSW138X translational read-through and restores lysosomal cystine efflux in cystinosis. Joles JA, editor. *PLOS ONE.* 2019 Dec 4;14(12):e0223954.
39. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Study of ELX-02 in Patients With Nephropathic Cystinosis (NCT04069260) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04069260?intr=ELX-02&rank=2>
40. Cherqui S. Cystinose: De la découverte du gène aux premiers essais de thérapie génique. *Med Sci Paris.* 2023 Mar;39(3):253–61.
41. ClinicalTrials.gov Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis (NCT03897361) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03897361?ren crs=ab&cond=cystinosis&draw=2&rank=4>