

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mercaptamina clorhidrato (Cystadrops®) en el tratamiento del depósito de cristales de cistina corneales producidos en cistinosis

IPT, 2/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019[†]

La cistinosis es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo. Es causada por un defecto en el transporte lisosomal que produce la acumulación intracelular de cistina. Su incidencia estimada es de 1/100.000 (1) nacimientos y la esperanza de vida de las personas que la padecen de 40 años. La prevalencia en España a día de hoy es de 56 casos (2).

La cistina se produce dentro del proceso de degradación proteica en los lisosomas celulares; normalmente se transporta a través de la membrana lisosómica al citosol, donde se reutiliza después de su transformación en cisteína. En la cistinosis, la cistina se acumula dentro de los lisosomas debido a un defecto en el gen que codifica la cistinosisina, proteína que transporta la cistina a través de la membrana lisosomal (3).

El gen para la cistinosis (CTNS) ha sido localizado en el cromosoma 17p13. Consta de 12 exones y codifica una proteína de membrana lisosomal de 367 aminoácidos, denominada cistinosisina (4,5).

La mutación en el gen CTNS produce el acúmulo de cistina en los diferentes tejidos, incluyendo los riñones y los ojos, pero también en la médula ósea, los ganglios linfáticos, el intestino, el bazo, el hígado, el páncreas, las gónadas, el tiroides, los músculos y en el sistema nervioso central (3).

Se han descrito tres formas de cistinosis: la forma infantil (nefropática), la forma tardía (juvenil), y la forma adulta (benigna).

La cistinosis infantil nefropática es la más común (95% de los pacientes) y la forma más grave de cistinosis, con un inicio alrededor de los 6 a 12 meses de edad (6).

La forma intermedia de la cistinosis nefropática, presenta la mayoría de los síntomas clínicos de la cistinosis infantil, pero aparece en niños de 12 a 15 años.

Por último, la cistinosis del adulto no nefropática u ocular, se caracteriza por depósitos de cristal de cistina en la córnea y la conjuntiva sin manifestaciones sistémicas aparentes (6).

Los cristales de cistina que se pueden ver en el epitelio corneal y en el estroma, son características específicas de los tres fenotipos de cistinosis (7). Aparecen como opacidades altamente reflexivas en forma de aguja. A la edad de 1 año, los cristales de cistina pueden verse en la córnea por la lámpara de hendidura, alrededor de los 7 años, todo el estroma periférico acumula cristales, y aproximadamente a los 20 años, los cristales se pueden ver en todo el estroma corneal.

Los cristales son inicialmente asintomáticos, pero la fotofobia, resultante de la difracción de la luz por los cristales de cistina, es común y se desarrolla en los primeros años de vida (8). En ocasiones se observa queratopatía puntiforme superficial y dolor, sobre todo en pacientes mayores de 10 años de edad. Otras complicaciones más severas son la erosión de la córnea, la pérdida de la sensibilidad al contraste visual, el deslumbramiento, la disminución de la sensibilidad corneal y el aumento del espesor corneal (9,10). En los pacientes muy jóvenes, la agudeza visual (VA) no suele afectarse (11), sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, donde las complicaciones corneales son más comunes, puede conducir a la discapacidad visual (12,13).

La mayor parte de los pacientes con cistinosis son tratados con la cisteamina vía oral (Cystagon®), con el objetivo de reducir la acumulación de cistina intracelular, y por tanto retrasar el daño de órganos y tejidos (14). Aunque la administración oral de cisteamina reduce la acumulación de cistina intracelular en diversos tejidos, su administración sistémica no parece tener efecto sobre los cristales de cistina corneales (1), posiblemente por la reducida vascularización de la córnea, lo que dificulta el acceso de dicho fármaco.

A finales de los años 80, se llevaron a cabo varios ensayos que estudiaron diferentes preparaciones tópicas de cisteamina, observándose que reducían el número de cristales corneales presentes, y por lo tanto, mejoraban significativamente los síntomas de la fotofobia, el blefaroespasma y el dolor (7,15,16).

Sin embargo, la formulación tópica de cisteamina presenta varios problemas. En primer lugar, la administración ha de hacerse con gran frecuencia, ya sea cada hora en el período diurno, (14) o al menos seis veces a lo largo de todo un día (17).

En segundo lugar, cisteamina es oxidada a temperatura ambiente a su forma disulfuro, la cistamina. Un ensayo controlado y aleatorizado (18) que comparó cisteamina con cistamina, demostró que la forma oxidada no era tan eficaz en la reducción de los cristales corneales de cistina. Es por ello que las formulaciones en colirio actuales de cisteamina han de conservarse en frío y desecharlas en 7 días una vez abiertas. Tales problemas, de almacenamiento y frecuencia en la administración, podrían dificultar la adherencia de muchos pacientes y reducir la eficacia del tratamiento.

La opción terapéutica a día de hoy de la forma corneal de cistinosis, es la formulación magistral de gotas de cisteamina llevada a cabo por los servicios de farmacia de los hospitales, además del tratamiento de soporte administrado para evitar la sequedad ocular y las infecciones.

MERCAPTAMINA (CYSTADROPS®) (19,20)

Cystadrops® es un medicamento huérfano indicado para el tratamiento de depósitos de cristales de cistina corneales en adultos y niños a partir de los 2 años de edad con cistinosis.

Cisteamina (Cystadrops®), también llamado mercaptamina, contiene 0,55% de clorhidrato de cisteamina (5,5 mg / ml de clorhidrato de cisteamina, equivalente a 3,8 mg / ml de base de cisteamina). Contiene una sustancia viscosizante (carmelosa sódica), para permitir un mayor tiempo de permanencia en el ojo de las gotas.

Debe conservarse en frigorífico antes de su apertura y una vez abierto por debajo de 25° C y ser desechado a los 7 días.

La pauta de administración es de 4 veces al día, aunque con el tiempo puede reducirse a un mínimo de una gota por día dependiendo de los resultados del examen clínico. El intervalo recomendado entre cada instilación es de 4 horas. Si el paciente pierde una instilación, se aconseja que continúe el tratamiento con la siguiente instilación (21).

Farmacología (19,20)

Cystadrops® es una solución que contiene una sustancia viscosa y cristalina, capaz de entrar en los lisosomas y participar junto con la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de marzo de 2017.

cistina en una reacción de disulfuración, que produce compuestos capaces de salir del lisosoma, usando transportadores diferentes al cistiónico defectuoso.

Cystadrops® contiene 5,5 mg/ml de mercaptamina hidrocloreuro equivalentes a 3,8 mg/ml de mercaptamina. Además contiene cloruro de benzalconio (como conservante), carmelosa sódica (viscosizante), ácido cítrico monohidrato, edetato disódico, ácido hidroclorehidrico, hidróxido sódico y agua para inyectables.

Eficacia (19,20)

La eficacia de Cystadrops® en el tratamiento de la cistinosis corneal se basa en dos estudios (OCT-1 y CHOC) llevados a cabo en Francia con pacientes adultos y pediátricos con cistinosis nefropática con depósitos de cristales de cistina en la córnea.

OCT-1 es un ensayo abierto, no aleatorizado de fase I-IIa, cuyos objetivos fueron evaluar la mínima dosis efectiva, la efectividad y la seguridad de la formulación tópica de cisteamina al 0,55% en el transcurso de 5 años. Se incluyeron 8 pacientes (4 niños, 3 adolescentes y 1 adulto) con una media de edad de 12,1±4,6 años (aunque se permitía la inclusión desde los 3 años la edad mínima fue de 7 años), y diagnosticados de cistinosis con depósitos corneales de cistina. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento tópico para la cistinosis corneal en el momento de inicio del estudio con cisteamina 0,1% con una pauta de administración de 4 veces/día. Tras este período de 30 días, se cambió el tratamiento a Cystadrops® con la misma pauta, que se ajustó en dos ocasiones en los 3 primeros meses para reducir la frecuencia de instilación, salvo que se observara un empeoramiento (22).

El estudio principal, CHOC (Cysteamine Hydrochloride for nephroPathic Cystinosis), es un ensayo abierto, aleatorizado, de tres meses de duración, llevado a cabo para demostrar la eficacia en términos de superioridad de Cystadrops® frente al estándar de tratamiento en Francia en el momento del estudio, una solución ocular de cisteamina al 0,1%; ambos fármacos se administraron 4 veces/día. Secundariamente se evaluó el perfil de seguridad.

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 2 años, con diagnóstico de cistinosis basado en la concentración de cistina de los glóbulos blancos, que debía de ser superior a 1,5 nmoles de cistina / mg de proteína, y la presencia de depósitos de cristales corneales. Los pacientes con enfermedad hepática, cardiológica o neurológica, o pacientes con cáncer, embarazo o lactancia fueron excluidos.

Se aleatorizaron 32 pacientes, estratificados en función de si se había realizado en ellos el análisis mediante microscopía confocal en vivo (IVCM), y posteriormente por edades (≤ 11 , 12-17, ≥ 18). La media de edad fue de 17,1±13 años; 15 pacientes fueron asignados al brazo de Cystadrops® y 17 al de cisteamina 0,1%. Un total de 31 pacientes (62 ojos) recibieron finalmente el tratamiento y completaron el estudio, con una media de duración del mismo de 89,6±14,5 días. Un paciente (brazo de cisteamina 0,1%) abandonó el estudio tras la aleatorización; los 31 restantes finalizaron el estudio. El tratamiento no fue ciego ni para el paciente, ni para el clínico, ni para los coordinadores del estudio, debido a las diferencias en viscosidad que presentaban cada una de las presentaciones.

La variable principal de eficacia en ambos estudios evaluó el cambio total producido en la densidad de los cristales de cistina corneales, medido mediante la escala IVCM, en el día 90 respecto al estado basal. La densidad de cristales se clasificó mediante una escala de 0-4 puntos, correspondiendo el valor 0 con la ausencia de depósitos, y la puntuación 4 con un 75-100% de depósitos en cada una de las 7 capas corneales.

Como variables secundarias se evaluaron la imagen ocular, basada en varios parámetros como la medida del grosor de los cristales (en μm y porcentaje de grosor corneal), la puntuación en la escala de medida de cristales de cistina corneales (CCCS) mediante

lámpara de hendidura (de 0,00 a 3,00), y la fotofobia (valorada por el investigador, escala de 0-5). Adicionalmente se evaluó la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

Los 8 pacientes del estudio OCT-1 presentaban una puntuación basal en la escala IVCM de 11,4 \pm 2,9, y de 2,5 \pm 0,9 en fotofobia, mientras que la agudeza visual era prácticamente normal. El cambio total producido en la escala IVCM, desde el momento basal al mes 60, fue de -3,4 \pm 2,8 puntos, (7,9 \pm 4,4) mientras que la mejoría en la fotofobia fue de -0,9 \pm 1,3 puntos (1,6 \pm 0,9). La agudeza visual y la sensibilidad al contraste se mantuvieron estables en el tiempo.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio CHOC se detallan en la tabla 1.

La puntuación basal de la escala IVCM en el grupo control fue de 10,8 \pm 3,5, mientras que en el brazo de Cystadrops® fue de 10,6 \pm 4,2; en nueve pacientes no se pudo realizar dicha prueba, fundamentalmente en los de menor edad, aunque en esos casos, que estuvieron presentes en ambos brazos, estaba previsto valorar la eficacia a través de las variables secundarias, y además se contempló la realización o no de la prueba en la aleatorización, de acuerdo al diseño del estudio.

El cambio total producido en la escala IVCM desde el momento basal al día 90, teniendo en cuenta a todos los pacientes aleatorizados, fue de -4,60 \pm 3,12 en el grupo de Cystadrops®, mientras que en el brazo de cisteamina 0,1% fue de -0,46 \pm 3,38 (p < 0,0001). La diferencia absoluta en el cambio total en la escala IVCM entre los dos brazos fue de 3,84 \pm 0,89 [IC 95% 2,11-5,59], lo que supone una diferencia relativa de la eficacia del 39,72% entre ambos brazos.

La reducción de CCCS fue de -0,59 \pm 0,52 puntos en el grupo de Cystadrops®, mientras que se produjo un aumento de 0,11 \pm 0,24 en el de cisteamina 0,1% (p < 0,0015). De igual modo el grosor de los cristales se redujo 46,3 \pm 55,3 μm en el grupo de Cystadrops®, mientras que se produjo un aumento de 10,6 \pm 43,6 μm en el de cisteamina 0,1% (p < 0,0031). Se produjo un cambio en el grado de fotofobia con una diferencia entre ambos brazos de -0,7 (-0,37;-1,03) puntos (p < 0,0048) a favor de Cystadrops®.

Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 2. La agudeza visual (Logmar) mejoró en ambos brazos, -0,10 \pm 0,15 en el grupo de Cystadrops® y -0,07 \pm 0,15 en el de cisteamina 0,1%. Del mismo modo, la sensibilidad al contraste (Logmar) mejoró en ambos casos (-0,20 \pm 0,27 y -0,14 \pm 0,20 respectivamente).

Se realizó un análisis de sensibilidad de la variable primaria de eficacia, en el que la unidad de análisis fue el paciente mientras que en el análisis primario la unidad fue el ojo, demostrando la misma magnitud en la reducción de cristales corneales en el grupo de Cystadrops® (-4,60), mientras que en el brazo de tratamiento Cisteamina 0,1% se observó una mejoría mínima (de -0,46 a -0,63) en comparación con el análisis primario, manteniéndose las conclusiones del análisis primario.

También se llevó a cabo un análisis de subgrupos entre la población adulta y pediátrica que evaluó a día 90 la reducción relativa en la escala IVCM siendo del 44% y 36% en adultos y población pediátrica respectivamente en el brazo de Cystadrops®, y de 2% y 15% en el de cisteamina 0,1%.

Además, el examen mediante microscopía confocal demostró que la eficacia era estable en el tiempo, pudiéndose reducir la pauta hasta una vez al día, siempre bajo evaluación previa y supervisión clínica.

Tabla 1: Características basales estudio CHOC

Variable	Cystadrops® N= 15	CH 0,10% N=16
Edad (años)		
Media (SD)	19,2 (15,15)	15,1 (10,3)
Rango	2,9-62,6	3,5-36,0
≥ 18 años (N)	7	5
12-17 años (N)	3	3
<12 años (N) ¹	5	8
Sexo		
Hombre	7	8
Mujer	8	8
Duración de la enfermedad (años)		
Media (SD)	15,9 (11,0)	13,8 (10,8)
Edad al diagnóstico (meses)		
Media (rango)	38 (5-360)	16 (5-46)
Agudeza visual (LogMar)		
Media (SD)	0,24 (0,36)	0,16 (0,30)
Rango	0,1-1,0	0,1-1,0
Sensibilidad al contraste		
Media (SD)	0,57 (0,37)	0,44 (0,30)
Rango	0,15-1,40	0,05-1,30
Fotofobia (según investigador)		
Media (SD)	1,9 (1,2)	1,7 (1,0)
Rango	0-4	0-4
Nº pacientes con datos de IVC² (ojos) ²		
	N=11 (22)	N=12 (20)
Media (SD)	10,6 (4,2)	10,8 (3,5)
Rango	(3,2-19,0)	(4,2-16,2)
Nº pacientes sin datos de IVC²		
	4	5
Total ojos con cristales corneales		
	N=30	N=32
Puntuación escala densidad cristales Media (SD)	2,3 (0,56)	2,0 (0,50)
Rango	1,50-3,00	1,00-3,00

¹niños incluidos en el brazo de Cystadrops® con edad < 6 años.

²La medida sólo pudo llevarse a cabo en un ojo en dos pacientes, (brazo de Cisteamina 0,10%) debido a ambliopía y cirugía de trasplante de córnea.

Tabla 2: Resultado variables secundarias.

Variable	Cystadrops® (N=30)	Cisteamina 0,1% (N=32)	Valor de p
CCCS N (N perdido) Media ± DS Min-Max Med (Q1-Q3)	30(0) -0,59 ± 0,52 -1,75;0,00 -0,50 (-1,00;0,00)	31(1) 0,11 ± 0,24 -0,25;0,50 0,00 (0,00;0,25)	0,0015 ¹
Grosor cristal (tomografía de coherencia óptica (OCT)) N (N perdido) Media ± DS Min-Max Med (Q1-Q3)	28(2) -46,3 ± 55,3 -230;84 -34,0 (-74,5;-12,5)	29(3) 10,6 ± 43,6 -95,0;83,0 20,00 (-8,0;42,0)	0,0031 ¹
Fotofobia (investigador) N (N perdido) Media ± DS Min-Max Med (Q1-Q3)	30(0) -0,63 ± 0,77 -2,00;0,00 0,00 (-1,00;0,00)	31(1) 0,07 ± 0,44 -1,00;1,00 0,00 (0,00;0,00)	0,0048 ¹
Fotofobia (paciente) N (N perdido) Media ± DS Min-Max Med (Q1-Q3)	30(0) -0,27 ± 0,58 -2,00;0,00 0,00 (0,00;0,00)	31(1) 0,23 ± 0,72 -1,00;2,00 0,00 (0,00;1,00)	Ns

¹ ANCOVA

Seguridad (19,20)

La población de seguridad incluyó un total de 39 pacientes tratados en el conjunto de estudios clínicos (8 en OCT-1 y 31 en CHOC). Además se dispone de datos de programas de acceso expandido y de la literatura.

En el estudio OCT-1, al cabo de 3 meses los pacientes estuvieron expuestos a una media de 4 gotas/día, que posteriormente se fue reduciendo en función de la mejoría clínica, siendo al final del estudio una media de 3 gotas día. La duración de la exposición fue de 5 años. En el ensayo CHOC, los pacientes recibieron una media de 3,5 y 4,1 gotas/día en el grupo de Cystadrops® y cisteamina 0,1% respectivamente, durante los tres meses de estudio.

En el estudio OCT-1 el número de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue de 73, los cuales tuvieron lugar en 7/8 pacientes (87,5%); ninguno de ellos supuso la interrupción del tratamiento.

En el estudio CHOC (N=31), un 66,7% de sujetos tratados con Cystadrops® y un 81,3% con cisteamina 0,1% tuvieron acontecimientos adversos de los cuales 13,3% y 6,3% respectivamente se consideraron relacionados con el tratamiento, no siendo ninguno grave. Un paciente abandonó de manera temporal el tratamiento en cada una de las ramas y otro lo abandonó de manera definitiva en la rama de Cystadrops®.

En ambos estudios se recogieron las reacciones adversas locales producidos por la instilación del fármaco (RAL), las cuales fueron referidas por los pacientes.

En el estudio OCT-1, los pacientes refirieron escozor en el 87,5% (7) de los casos, visión borrosa en el 75% (6), quemazón ocular en el 50% (4), molestia y prurito en el 25% (2), e irritación, hiperemia conjuntival y lagrimeo en el 12,5% (1).

En el estudio CHOC, todos los pacientes incluidos en el brazo de Cystadrops® (15) y el 75% (12/16) de los incluidos en el de cisteamina 0,1%, refirieron al menos una RAL. Se notificaron acontecimientos frecuentes de prurito y visión borrosa en 12 (80%) y 9 (60%) pacientes respectivamente en la rama de Cystadrops®, y en 8 (50%) y 7 (43%) en la de cisteamina 0,1%; también se notificaron ardor y enrojecimiento en 10 (66,7%) y 9 (60,0%) pacientes en el brazo de Cystadrops®, y en 4 (25%) pacientes en ambos casos en el brazo de cisteamina 0,1%. En todos los casos las frecuencias fueron menores en el grupo comparador, y se resolvieron en el 98% en un tiempo < 1 hora.

En el ensayo OCT-1, 6 (75%) pacientes experimentaron un total de 48 acontecimientos adversos graves durante el seguimiento de 5 años, pero sólo uno (neovascularización corneal), se consideró relacionado con el tratamiento; en el estudio CHOC, se notificaron 4 acontecimientos graves en 4 (12,9%) pacientes (2 en la rama de Cystadrops® y dos en el de cisteamina 0,1%). Ninguno de ellos se relacionó con la administración del tratamiento en este caso. No se produjeron acontecimientos fatales en ningún caso.

No se realizaron estudios comparativos de seguridad entre los diferentes grupos de edad, aunque sí se analizaron en el estudio CHOC las RAL en sujetos mayores y menores de 18 años, resultando similares en ambos grupos de edad, con una menor frecuencia en la población pediátrica.

DISCUSIÓN

Cystadrops® es el único tratamiento farmacológico autorizado en Europa para el abordaje terapéutico de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis.

Muchos son los estudios que se han llevado a cabo desde los años 90 para encontrar una formulación eficaz y que permitiera una posología con un número de administraciones que asegurara la adherencia al tratamiento, y con ello, la garantía de alcanzar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

El último estudio publicado en 2003 por Tsilou et al. (23), que comparaba una formulación con cisteamina al 0,55% con fosfato monosódico al 1,85%, EDTA 0,1% y cloruro de benzalconio 0,01%, con una formulación estándar de cisteamina a la misma concentración (0,55%) y de cloruro de benzalconio (0,01%) en suero fisiológico (SF), no obtuvo los resultados esperados en cuanto a la reducción en la puntuación de la escala CCCS, de modo que la nueva formulación resultó menos eficaz que la formulación estándar. Este hecho refleja que los cambios en la formulación producen una variación en la respuesta.

Actualmente, la única alternativa terapéutica para el tratamiento de esta patología es la formulación magistral de cisteamina a diferentes concentraciones (0,10% - 1,13%) en SF y EDTA, que vienen elaborando y dispensando los servicios de farmacia de los hospitales (21). La evidencia que respalda la eficacia de dicha formulación se limita a diversas publicaciones con resultados de casos aislados o de series de casos (24-28). Todos ellos refieren que la administración ha de hacerse muy frecuentemente (cada hora en el período diurno o al menos seis veces a lo largo de todo un día), hecho que podría comprometer la adherencia al tratamiento, especialmente en edades pediátricas. Ante este escenario, Cystadrops® se presenta como una alternativa cuya mayor viscosidad aumenta la permanencia del producto en la superficie ocular, de modo que la pauta de administración sería de 4 veces al día pudiéndose reducir hasta 1 administración al día, si bien dicha reducción depende de la evolución clínica de cada paciente y no se dispone de datos clínicos contrastados de adherencia al tratamiento. No necesita ser conservado en frío una vez abierto el envase. No obstante ha de ser desechado igualmente a los 7 días de su apertura.

Cystadrops® ha demostrado superioridad en términos de eficacia (estudio CHOC) al compararse con la formulación estándar disponible en el país donde se llevaron a cabo los estudios (cisteamina 0,1%).

En este estudio se observó una disminución en el número de cristales de cistina (evaluados mediante la escala IVCM) respecto del tratamiento de referencia en los 30 primeros días de tratamiento, y a los 90 días, el cambio obtenido (-4,60±3,12) fue estadísticamente significativo (< 0,0001). Otras variables secundarias fueron menos sensibles, pero se observaron diferencias significativas en el grosor y la escala específica de medida de cristales, que de igual modo mostraron superioridad significativa del tratamiento. Como se ha comentado anteriormente, el examen mediante microscopía confocal, demostró que la eficacia era estable en el tiempo, pudiéndose reducir de manera progresiva la pauta hasta una gota al día en cada ojo, dependiendo de los resultados del examen oftálmico (como depósitos de cristales de cistina en la córnea o fotofobia).

Se debe puntualizar que la concentración del comparador (cisteamina 0,1%) puede considerarse insuficiente. En el conjunto de estudios previos (26), tanto en los que se ha comparado cisteamina 0,1% con preparaciones de concentraciones superiores, o bien en los que se ha estudiado aisladamente dichas preparaciones (29, 30), se han obtenido mejores resultados con cisteamina a concentraciones superiores a 0,1%. Este hecho, unido a que en los estudios OCT-1 y CHOC las preparaciones comparadas fueron administradas con la misma frecuencia, refuerza la posibilidad de una infradosificación del comparador, dado que como hemos comentado anteriormente las formulaciones tópicas de cisteamina requieren una administración frecuente.

En un estudio no comparativo recién publicado (27), donde se trataron 32 pacientes con una formulación magistral de cisteamina al 0,55%, empeoraron significativamente los depósitos de cristales y no mejoró la fotofobia. Los autores atribuían esta falta de eficacia a posibles variaciones genéticas, y a la pobre absorción de cisteamina a través de la córnea.

Por otro lado, debe destacarse que en el estudio pivotal (CHOC) la selección de las imágenes a valorar por el evaluador externo ciego a la identidad del tratamiento eran seleccionadas por un clínico no cegado, en base a la calidad de la imagen. Existe por lo tanto un riesgo de sesgos en la selección de imágenes, que puede haber distorsionado los resultados obtenidos. No obstante, los resultados de las medidas de los cristales mediante OCT y lámpara de hendidura fueron coherentes con los obtenidos mediante ICVM, así como la mejoría obtenida en la fotofobia (19% de pacientes con reducción de 2 puntos y 35% con reducción de un punto en Cystadrops®, frente a 0 y 7%, en el brazo de cisteamina 0,1%, respectivamente). Estas variables secundarias proporcionan credibilidad al IVCM y aportan relevancia clínica a los resultados, ya que la fotofobia es la principal manifestación de la patología. En cambio, la mejoría de la agudeza visual fue modesta, y la sensibilidad al contraste no mostró resultados muy diferentes entre ambos brazos (33-35% de mejoría respecto al estado basal).

Respecto a la población, sólo se incluyeron dos pacientes con edad < 6 años. Si bien existe evidencia del uso de formulaciones de cisteamina al 0,55% (23) en esta población, se desconoce si la formulación de Cystadrops® puede causar daños en esta población, por lo que su administración en este rango de edad debería seguirse más estrechamente.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron locales y relacionadas con la administración del producto, y se produjeron en todos los pacientes tratados con Cystadrops® en los dos estudios, mientras que se observaron en 75% (12/16) de los pacientes del brazo de cisteamina 0,1%. Entre estas reacciones destacan el escozor (80%), la hiperemia ocular (60%), la irritación ocular (67%), la visión borrosa (60%) y el prurito ocular (25%). Como se ha

mencionado anteriormente, las frecuencias fueron menores en el grupo comparador, y se resolvieron en el 98% en un tiempo < 1 hora. La repercusión sistémica que supone la administración tópica de cisteamina puede considerarse irrelevante.

La mayor parte de los pacientes (75%) en el ensayo OCT-1 tuvieron acontecimientos adversos graves, pero sólo un caso de neovascularización corneal se relacionó con el tratamiento. En el estudio CHOC se notificaron 4 acontecimientos en 4 (12,9%) pacientes (2 en la rama de Cystadrops® y dos en la de cisteamina 0,10%), aunque ninguno de ellos se relacionó con la administración del tratamiento en este caso.

Debe tenerse en cuenta el reducido número de pacientes incluidos en ambos estudios y tratados con Cystadrops® (8 pacientes en OCT-1 y 15/31 en CHOC), así como el corto periodo de evaluación del estudio pivotal (90 días).

CONCLUSIÓN

Cystadrops® ha demostrado una eficacia significativamente superior respecto a su comparador en una escala medida por microscopía confocal in vivo disminuyendo los cristales de cistina presentes en la córnea de adultos y niños con cistinosis, así como para reducir síntomas clínicos como la fotofobia. A pesar de ello, debe tenerse en cuenta que la concentración del comparador elegido (cisteamina 0,1%) podría considerarse insuficiente, y se administró con una pauta de administración igual a la de Cystadrops®.

En cuanto a la seguridad, todos los pacientes tratados con Cystadrops® tuvieron reacciones adversas locales, aunque generalmente, transitorias y de una intensidad leve-moderada.

Cystadrops® representa una alternativa estandarizada al tratamiento habitual con fórmulas magistrales del depósito de los cristales de cistina corneales presentes en adultos y niños con cistinosis, si bien su eficacia y seguridad a largo plazo tendrá que ser estudiada en profundidad mediante estudios post-autorización (EPAs), dado el reducido tiempo de estudio del ensayo pivotal (90 días).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Cystadrops® (mercaptamina).

REFERENCIAS

- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002; 347(2):111–121.
- 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;35:304–21.
- Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):863–878.
- McDowell GA, Town MM, van't Hoff W, Gahl WA. Clinical and molecular aspects of nephropathic cystinosis. *J Mol Med (Berl)*. 1998; 76(5):295–302.
- Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosis, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J*. 2001;20(21):5940–5949.
- Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):97–105.
- Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1–2):100–120.
- Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(6):645–653
- Katz B, Melles RB, Schneider JA. Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104(2):190–191. 42.
- Katz B, Melles RB, Schneider JA, Rao NA. Corneal thickness in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):665–668.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med*. 1988;109(7):557–569.
- Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, et al. Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clinical Ophthalmology*. (2014); vol8: 2077-84.
- Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. (2014); vol29 Suppl 4: p87-94.
- Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11): 3257–3261.
- Fung AT, Fraser-Bell S, Ojaimi E, Sutton G. In vivo confocal microscopy and polarizing microscopy of the cornea in a patient with nephropathic cystinosis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(3):292–293.
- Jones NP, Postlethwaite RJ, Noble JL. Clearance of corneal crystals in nephropathic cystinosis by topical cysteamine 0.5%. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(5):311–312.
- Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye (Lond)*. 1991;5(Pt 6): 755–760.
- Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1998;64(4):237–242.
- Ficha técnica de Cystadrops. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/003769/WC500221981.pdf
- Public Assessment Report for Cystadrops (Mercaptamina). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003769/WC50022115.pdf
- Atienza Fdez, Mtnez Atienza, Álvarez del Vayo – Formulación en farmacia pediátrica- IV edición – 2011.
- Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat, C, Charbit M, Guest G, Niaudet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: The Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):314-23.
- Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, et al. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):28–31.



24. Vara J., Espino-Hernandez M., Marquez C., Barcelo A., Tejada M. Treatment cystine crystals deposits in cystinotic children with cysteamine hydrochloride eye drops gel formulation. Ocular findings seen by OCT and slip-lamp examination. *Pediatric Nephrology* 2016 31:10 (1805).
25. Macário M.C., Torres A., Tavares R., Cunha L. Successful use of topical cysteamine in cystinosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011 34 SUPPL. 3 (S87-).
26. Khan AO1, Latimer B. Successful use of topical cysteamine formulated from the oral preparation in a child with keratopathysecondary to cystinosis. *Am J Ophthalmol.* 2004 Oct;138(4):674-5.
27. Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, Tabbara KF. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2017 Jan 5. pii: bjophthalmol-2016-309278. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309278. [Epub ahead of print].
28. Graf M., Grote A., Wagner F. Cysteamine eye drops for treatment of corneal cystin deposits in nephropathic cystinosis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1992 201:1 (48-50).
29. L J Blanksma N M Jansonius W C Reitsma-Bierens. Cysteamine Eyedrops in Three Patients With Nephropathic Cystinosis. *Doc Ophthalmol* 92 (1), 51-53. 1996 1996-1997.
30. Jones N.P., Postlethwaite R.J., Noble J.L. Clearance of corneal crystals in nephropathic cystinosis by topical cysteamine 0.5% *British Journal of Ophthalmology* 1991 75:5 (311-312).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oftalmología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo y la Asociación Cistinosis España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.