



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg
we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa
i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana
genetycznie

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.9.2020

Data ukończenia: 12 sierpnia 2020 r.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AT	terapia alkalizująca
CBT	tiole wiążące cystynę
CTR	grupa kontrolna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	rozstęp ćwiartkowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
M	mediana
MD	różnica średnich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RP	Rada Przejrzystości
SD (±)	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36v2	skrótowa forma kwestionariusza oceny jakości życia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPR	tiopronina
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WISQoL	skala jakości życia Wisconsin

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Problem zdrowotny.....	6
2.2.1. Cystynuria	6
2.2.2. Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa	7
2.2.3. Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	9
2.3. Liczebność populacji	10
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
3.1. Technologia oceniana	12
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
4. Opinie ekspertów klinicznych	15
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	17
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
6. Wskazanie dowodów naukowych	21
6.1. Opis metodyki.....	21
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	21
6.3. Wyniki	23
6.3.1. Analiza skuteczności	23
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	25
6.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	26
6.5. Podsumowanie analizy klinicznej.....	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30	30
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	30
8. Kluczowe informacje i wnioski	32
9. Źródła.....	34
10. Załączniki.....	36
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Captimer w analizowanych wskazaniach	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	01.06.2020 r. PLD.45340.1515.2020.1.AD
--	---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Captimer (tioproninum), tabletki á 100 i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- cystynuria
 - nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa
 - kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.06.2020 r., znak PLD.45340.1515.2020.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 01.06.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu zawierającego tioproninę:

- Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg

we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie.

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Cystynuria

Definicja

Cystynuria (ICD10: E72.0; ang. cystinuria) to wrodzona choroba dziedziczona jako cecha autosomalna recesywna, spowodowana defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny i dwuzasadowych aminokwasów: lizyny, ornityny i argininy. W wyniku tego następuje zaburzenie reabsorpcji cystyny w kanalikach proksymalnych nefronów i komórkach jelita i zwiększenie stężenia cystyny w moczu.

źródło: Szczeklik 2018, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Epidemiologia

Cystynuria występuje stosunkowo rzadko, szacuje się, że ok. 1% wszystkich kamieni nerkowych u osób dorosłych i 6% u dzieci to kamienie cystynowe. Występuje z częstością 1:7000-15000, z dużą zmiennością geograficzną (od 1:2500 w populacji Żydów libijskich do 1:100000 w Szwecji). W 2017 roku w Polsce w wielośrodkowym badaniu w ośrodkach pediatrycznych wzięło udział 22 pacjentów.

źródło: orpha.net (dostęp: 13.07.2020 r.), Tkaczyk 2017, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Etiologia i patogenez

Cystynuria spowodowana jest mutacjami w genach SLC3A1 (2p21) i SLC7A9 (19q13.11). Obydwa geny kodują podjednostki transporterów aminokwasów dwuzasadowych: cysteiny, ornityny, lizyny i argininy w proksymalnych kanalikach nerkowych oraz układzie pokarmowym. Niedobór transporterów prowadzi do nagromadzenia się cysteiny w moczu w kanalikach nerkowych, wytrącania, krystalizacji cystyny lub nawet tworzenia się kamieni. Klasyfikacja pacjentów opiera się teraz na kryteriach genetycznych: cystynuria typu A i typu B są powiązane odpowiednio z mutacjami obydwu alleli SLC3A1 lub SLC7A9. Heterozygoty z mutacjami tylko jednego allela SLC3A1 są zdrowe, a z mutacją pojedynczego allela SLC7A9 wykazują umiarkowanie podwyższone wydalanie cystyny i aminokwasów dwuzasadowych i występuje u nich wyższe ryzyko formowania się kamieni nerkowych w porównaniu do pozostałej populacji.

źródło: orpha.net (dostęp: 13.07.2020 r.)

Obraz kliniczny

Cystynuria rozwija się u pacjentów w każdym wieku, ale kolka nerkowa spowodowana kamieniami cystynowymi pojawia się najczęściej w dwóch pierwszych dekadach życia, a średni wiek zachorowania to 15 lat. U mężczyzn przebieg choroby jest bardziej agresywny, częściej kamienie w nerkach powstają przed ukończeniem 3 roku życia. Istnieje 50% ryzyko, że w ciągu całego życia dojdzie do rozwoju kamieni nerkowych. W ponad 75% przypadków kamica nerkowa jest obustronna, wskaźnik nawrotów wynosi ponad 60% i jest wyższy u mężczyzn. Wykazano, że cystyna w moczu może sprzyjać tworzeniu się kamieni wapniowych. Rzadko dochodzi do niewydolności nerek.

źródło: orpha.net (dostęp: 13.07.2020)

Diagnostyka

Cystynurię należy wykluczyć u wszystkich chorych z kamicią nerkową. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania fizykalnego, wykrycia charakterystycznych kamieni cystynowych i badaniu obecności cysteiny w moczu. W badaniu poziom wydalanej cysteiny wynosi ponad 300 – 400 mg/L na dzień u pacjentów homozygotycznych. Oznaczenie ilościowego składu aminokwasów wydalanych w moczu dobowym może potwierdzić rozpoznanie. USG nerek jest metodą z wyboru pozwalającą na wykrycie kamieni i kontrolowanie choroby. Molekularne badanie genetyczne może potwierdzić diagnozę.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić trzy zespoły, w których obecna jest cystynuria: zespół delecji 2p21, zespół hipotonii i cystynurii (HCS) i atypowy zespół hipotonii i cystynurii. Model dziedziczenia jest autosomalny recesywny, ale w cystynurii typu B obserwowano także model dominujący z niepełną penetracją.

źródło: orpha.net (dostęp: 13.07.2020)

Leczenie

Leczenie wymaga wielokierunkowego podejścia, aby zapobiegać formowaniu lub powiększaniu się kamieni: wysokie nawodnienie i alkalizacja moczu (farmakologiczna, np. przy zastosowaniu cytrynianu potasu) poprawia rozpuszczalność cystyny w moczu oraz zastosowanie preparatów farmakologicznych (wiązących cystynę: alfa-markaptopropionylglicyna 250-2000 mg/d lub tiopronina i D penicylamina, lub kaptopril 75-100 mg/d), aby obniżyć poziom wolnej cystyny w moczu. Efekty uboczne stosowania D penicylaminy i tioproniny często prowadzą do przerwania leczenia; wymagają także suplementacji cynku, miedzi i/lub witaminy B6. Dieta niskobiałkowa u dorosłych lub nawet młodzieży jest mało efektywna. Może być wymagana rutynowa kontrola białka w moczu za pomocą pasków. Kiedy kamienie cystynowe są małe (poniżej 12 mm) możliwa jest litotrypsja, ale z niewielką skutecznością spowodowaną stabilnością kamieni cystynowych. Powyżej tej wielkości niezbędna jest laserowa fragmentacja kamieni lub nawet przeszskórna nefrolitotomia.

źródło: orpha.net (dostęp: 13.07.2020 r.), Szczeklik 2018

Rokowanie

Rokowanie w cystynurii jest pomyślne, jeżeli odpowiednio wcześnie rozpozna się schorzenie i wdrożona zostanie właściwa terapia. W razie opóźnienia diagnozy i leczenia może dojść do rozwoju pełnoobjawowej kamicy układu moczowego wraz z jej powikłaniami. 70% pacjentów z kamicią cystynową narażonych jest na ryzyko rozwoju niewydolności nerek, u <5% może dojść do końcowego stadium niewydolności nerek. 5-letnie ryzyko nawrotu kamicy po interwencji chirurgicznej wynosi ok. 73%.

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

2.2.2. Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa

Definicja

Kamica nerkowa i moczowodowa (ICD-10 N20.2, ang. nephrolithiasis, urolithiasis) to powstawanie w przewodach moczowych nierozpuszczalnego złożu o stałej konsystencji, z którego powstaje kamień nerkowy. Kamienie nerkowe zwykle tworzą się w nerkach i w większości przypadków zstępują do moczowodów. W zależności od rozmiaru mogą wywoływać różnego stopnia nasilenia manifestacje kliniczne.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Epidemiologia

Kamica nerkowa jest powszechnym w populacji światowej stanem klinicznym występującym zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się. Problem zaznaczony jest bardziej w populacji męskiej, występując u 11% vs 7% kobiet. Szczyt zachorowalności u mężczyzn to 30-40 lat, a u kobiet 30-40, następnie 50-60 lat.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Etiologia i patogenez

U podstawy rozwoju kamicy nerkowej i moczowodowej leży wytrącanie się złożeń w przewodach moczowych, najczęściej spowodowane współistnieniem wielu czynników m.in. takich jak: błędy dietetyczne, zastój moczu, zakażenie układu moczowego oraz uwarunkowania metaboliczne i środowiskowe. Powstawanie i powiększanie się rozmiaru złożeń może być dodatkowo przyspieszone przez zaburzenia odczynu moczu (zbyt wysoka kwasowość lub zasadowość).

Wśród uwarunkowań metabolicznych organizmu, które mogą sprzyjać tworzeniu kamieni w drogach moczowych należą:

- hiperkalciuria – podwyższone stężenie wapnia w moczu;
- hiperoksaluria – zwiększone wydalanie szczawianów wraz z moczem;
- hiperfosfaturia – zwiększenie stężenia fosforanów w moczu;
- hiperurykozuria – zwiększone wydalanie kwasu moczowego wraz z moczem;
- hipomagnezuria – obniżone stężenie magnezu w moczu;
- cystynuria – wydalanie zwiększonej ilości cystyny wraz z moczem;
- hipocitraturia – zmniejszone wydalanie kwasu cytrynowego wraz z moczem.

Najczęściej złogi są zbudowane ze szczawianu wapnia, rzadziej z fosforanów wapnia, moczanów, struwitu lub cystyny. Złogi mogą powstawać w różnych odcinkach dróg moczowych, najczęściej w kielichach lub miedniczce nerkowej, następnie przemieszczają się do moczowodu i pęcherza moczowego, gdzie mogą się powiększać albo zostają wydalone z moczem. Niekiedy osiągają znaczne rozmiary, wypełniają całą miedniczkę nerkową i kielichy (kamienie odlewowe) i prowadzą do uszkodzenia nerki.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Obraz kliniczny

Typowym objawem jest kolka nerkowa – ból w okolicy lędźwiowej, promieniuje do spojenia łonowego, zewnętrznych narządów płciowych i wewnętrznej powierzchni ud; w przypadku zstępowania kamienia do cewki moczowej ból umiejscawia się w okolicy nadłonowej. Ból powstaje, gdy zółg przeciska się przez wąskie światło moczowodu.

Towarzyszącymi objawami są: nudności i wymioty, parcie na mocz i częste oddawanie moczu w małych ilościach, dreszcze i gorączka (jeżeli współwystępuje zakażenie), nawet spadki ciśnienia tętniczego i omdlenia (przy bardzo silnym bólu), niekiedy podczas naruszenia ciągłości naczyń przez przemieszczający się kamień występuje krwimocz.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Diagnostyka

Badania obrazowe:

- RTG przeglądowe jamy brzusznej razem z USG.

Badania różnicujące przyczynę:

- badanie ogólne moczu w kierunku obecności składników mineralnych, kryształów kwasu moczowego, cystyny, szczawianów, fosforanów;
- badanie biochemiczne krwi w kierunku określenia poziomu kreatyniny, sodu, potasu, wapnia, fosforu i kwasu moczowego;
- w przypadku podejrzenia kamicy cystynowej – dobowy zbiórka moczu.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Leczenie

Doraźne zniesienie słabszego bólu:

- Paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub kodeina (preparaty złożone);
- Leki rozkurczające mięśnie gładkie moczowodu – ułatwienie ewakuacji złogu.

Doraźne zniesienie silnego bólu:

- NLPZ (z wyłączeniem osób z rozpoznaną chorobą nerek) lub opioidy;
- Leki rozkurczające mięśnie gładkie moczowodu, zwykle jako dodatek do opioidu lub NLPZ.

Nawracająca kolka nerkowa i duże prawdopodobieństwo wydalenia złogu:

- jeśli złoć ma średnicę <10 mm, jego samoistne wydalenie może ułatwić i przyspieszyć stosowanie leków rozkurczających mięśnie gładkie moczowodu lub leków hamujących jego perystaltykę (tamsulozyna, doksazosyna, terazosyna).

Wskazania do pilnej konsultacji urologicznej lub hospitalizacji:

- towarzysząca gorączka i objawy zakażenia układu moczowego (ZUM);
- skąpomocz lub bezmocz, w celu doraźnego przywrócenia odpływu moczu;
- leczenie farmakologiczne nie prowadzi do ustąpienia bólu, zwłaszcza gdy złoć ma średnicę ≥ 5 mm lub występują nudności i wymioty.

Leczenie przyczyn kamicy:

- kamica idiopatyczna/spowodowana hiperkalciurią – dieta z ograniczeniem wapnia, sodu, z umiarkowanym ograniczeniem białka, bogatofosforanowa, ubogoszczawianowa oraz alkalizacja moczu;
- kamica spowodowana hipocytraturią – alkalizacja moczu;
- kamica spowodowana hiperoksalurią pokarmową – dieta ubogotłuszczowa i ubogoszczawianowa, cholestyramina, suplementacja wapnia i magnezu;
- kamica spowodowana hiperoksalurią pierwotną – pirydoksyna, korekta błędu metabolicznego (jednoczesne przeszczepienie nerki i wątroby);
- kamica spowodowana przez kamienie cystynowe – opis w rozdziale 2.2.1.;
- kamica spowodowana przez kamienie struwitowe – leki przeciwdrobnoustrojowe, ESWL (zabieg urologiczny polegający na skruszeniu kamienia w pęcherzu moczowym, moczowodzie lub nerce, ang. extracorporeal shock wave lithotripsy), techniki przezskórne, korekta anatomicznych lub czynnościowych nieprawidłowości dróg moczowych, kwas aceto hydroksyamowy;
- kamica spowodowana przez kamienie z kwasu moczowego – dieta ubogopurynowa, alkalizacja, allopurinol;
- w cięższych przypadkach (niepoddające się leczeniu farmakologicznemu, stany nagłe) przeprowadzane są interwencje chirurgiczne.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Rokowanie

Rokowanie jest na ogół bardzo dobre, ale zależy od etiologii. W niektórych przypadkach (genetyczne defekty enzymatyczne, zaawansowana nadczynność przytarczyc, choroby ziarniniakowe, powikłania kamicy – urosepsa, wodonercze i roponercze) może być poważne. Niektóre postaci hiperoksalurii mogą wymagać jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby w celu definitywnego skorygowania błędu metabolicznego i zahamowania powstawania złoć. Wczesne rozpoznanie przyczyny i swoiste leczenie poprawiają rokowanie, zwłaszcza w kamicy nawrotowej lub występującej w młodym wieku.

Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów kamicy nerkowej u osoby z przypadkowo wykrytym złoćmiem (lub złoćmi) w drogach moczowych wynosi ~50% w ciągu 5 lat.

Prawdopodobieństwo nawrotu kolki nerkowej po pierwszym epizodzie u chorych bez postępowania profilaktycznego wynosi ~15% w ciągu roku, do 40% w ciągu 5 lat i 50% w ciągu 10 lat.

źródło: Szczeklik 2018, Song 2020, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

2.2.3. Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Definicja

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie (ang. bilateral nephrolithiasis genetically determined) nie posiada odrębnego kodu ICD-10, może być różnie oznaczana w zależności od etiologii. W przebiegu wielu chorób uwarunkowanych genetycznie może dojść do krystalizowania się substancji odpowiedzialnych za tworzenie się kamieni nerkowych.

Epidemiologia

Występowanie kamieni nerkowych w populacji ogólnej jest bardzo zróżnicowane ze względu na położenie geograficzne. W Polsce zachorowalność roczna wynosi 1-3%, a chorobowość 7-9%. Obecność złogów wykrywa się także u 7-8% pacjentów, u których wykonywano diagnostykę z powodu innego wskazania.

źródło: Szczeklik 2018, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Etiologia i patogeneza

U wielu osób kamica nerkowa jest spowodowana przez interakcję pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi. Czynniki genetyczne są uważane za przyczynę kamicy w ok. połowie przypadków. U podstaw kamicy nerkowej uwarunkowanej genetycznie leżą (najczęściej) zaburzenia wielogenowe oraz (o wiele rzadziej) – monogenowe. Znanych jest ok. 10 monogenowych zaburzeń predysponujących do rozwoju kamicy nerkowej, jednakże odpowiedzialne są one za mniej niż 2% przypadków kamieni nerkowych:

- hiperkalciuria,
- hiperoksaluria,
- hiperurykozuria,
- cystynuria (opisana szczegółowo w rozdziale 2.2.1.),
- polycystyczna choroba nerek,
- kwasica cewek nerkowych dalszych (RTA),
- nadczynność przytarczyc,
- hipocytraturia,
- zaburzenia w budowie i funkcjonowaniu białka pirofosfatazy,
- defekt białka Tamma-Horshfalla.

U krewnych I stopnia ryzyko rozwoju kamicy nerkowej jest 2-16-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Badania epidemiologiczne wykazały rodzinną zależność występowania kamicy nerkowej, co związane jest z podobnymi nawykami żywieniowymi i oddziaływaniem tych samych czynników środowiskowych.

źródło: Szczeklik 2018, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

Obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i rokowanie

Opisano w rozdziale 2.2.2.

źródło: Szczeklik 2018, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

2.3. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. Otrzymano opinie od 3 ekspertów klinicznych. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane dotyczące liczebności populacji otrzymane od ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	Cystynuria	Ok 40	<i>Na kamice moczową (wszystkie etiologie) choruje 5-10% populacji. Nie znalazłam danych ogólnopolskich dotyczących cystynurii. W rejestrze POL tube</i>	<i>W 2017 r. raportowano 22 dzieci, liczba ta wydaje się być niedoszacowana. Brak danych u dorosłych. Należy z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że liczba</i>

Ekspert		Dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej
			oceniono 22 przypadki pediatryczne.	pacjentów może dość do 60.
	Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa	Brak danych	1-2% wszystkich przypadków kamicy u dorosłych i 10% u dzieci.	Wskazanie zbyt ogólne.
	Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	Brak danych	1-2% wszystkich przypadków kamicy u dorosłych i 10% u dzieci.	Wskazanie zbyt ogólne.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Cystynuria	-	Cystynuria jako wada genetyczna występuje z częstością 1:700 urodzeń. Opisywana jest duża zmienność w zależności od badanych populacji, najwyższa w Szwecji 1:100 000.	2-3
	Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa	Rozpoznanie zbyt ogólne	Ryzyko rozwoju kamicy w cystynurii wynosi 50%, najczęstszy wiek zachorowań to druga dekada życia.	-
	Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	Rozpoznanie zbyt ogólne	Nie znam danych ogólnopolskich. W 75% kamica jest obustronna.	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Cystynuria	-	100% w przypadku nawrotu kamicy mimo stosowania nawodnienia i alkalizacji moczu, szacuję, że 50% chorych z cystynurią.	50-60% pacjentów, u których inne technologie nie są skuteczne (obfita podaż płynów, odpowiednia dieta oraz alkalizacja moczu).
	Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa	-	100% w przypadku nawrotu kamicy mimo stosowania nawodnienia i alkalizacji moczu.	-
	Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	-	100% w przypadku nawrotu kamicy mimo stosowania nawodnienia i alkalizacji moczu.	-

Otrzymane przez Agencję dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z cystynurią (ICD-10 E72.0) są zbieżne z oszacowaniami ekspertów klinicznych, gdyż w latach 2016, 2017, 2018 oraz 2019 odnotowano odpowiednio 43, 62, 48 oraz 52 osoby z rozpoznaniem cystynuria, a więc liczebność populacji docelowej nie przekracza kilkudziesięciu osób. Dodatkowo zwrócono się o dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 N20.2, tj. kamica nerkowa i moczowodowa. W latach 2016, 2017, 2018 oraz 2019 odnotowano odpowiednio 7 101, 7 050, 7 532, 8 121 osób z tym rozpoznaniem. Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne (rozdz. 2.2.1), zgodnie z którymi kamienie cystynowe stanowią 1% wszystkich kamieni nerkowych w populacji dorosłych oraz 6% w populacji pediatrycznej, w przypadku kamicy nerkowej i moczowodowej u ok. 70-81 osób dorosłych oraz u ok. 423-487 dzieci mogą występować kamienie cystynowe.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Produkt Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z dostępnymi informacjami, produkt leczniczy Captimer w chwili obecnej jest dopuszczony do obrotu na terytorium Niemiec, Malty oraz Słowenii¹. Poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg																											
Kod ATC	ATC: G04BX16 – inne leki urologiczne																											
Substancja czynna	Tioproninum																											
Wskazanie zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Cystynuria i tworzenie kamieni cystynowych w drogach moczowych (ang. cystinourolithiasis), • Ciężkie zatrucie metalami, szczególnie rtęcią, miedzią (choroba Wilsona), żelazem (hemosyderoza). 																											
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Cystynuria • Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa • Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie <p>Wnioskowane wskazanie częściowo pokrywa się ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. w zakresie cystynurii. Pozostałe analizowane wskazania są bardzo ogólne, aczkolwiek może w nich dochodzić do tworzenia się kamieni cystynowych i tylko w takich przypadkach zastosowanie tioproniny będzie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.</p>																											
Droga podania	Doustnie																											
Dawkowanie	<p>Captimer 100 mg oraz 250 mg - nie należy przekraczać całkowitej dziennej dawki 2000 mg tioproniny, niezależnie od masy ciała. Poniżej przedstawiono dawkowanie w cystynurii:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek/Masa ciała</th> <th>Dawka jednorazowa</th> <th>Dawka dzienna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzieci 1-2 r.ż., 10-12 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg</td> <td>1-2 x 1 tabl. 100 mg, do 200 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzieci 3-5 r.ż., 13-19 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg</td> <td>1-3 x 1 tabl. 100 mg, do 300 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzieci 6-9 r.ż., 20-29 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 1-2 tabl. 100 mg</td> <td>2 x 1-2 tabl. 100 mg, do 400 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzieci 10-12 r.ż., 30-43 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 100-300 mg</td> <td>3 x 1-2 tabl., do 600 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dzieci 12-14 r.ż., 44-52 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 200-400 mg</td> <td>2 x 2-4 tabl. 100 mg, do 800 mg</td> </tr> <tr> <td>Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg</td> <td>2-3 x 1 tabl. 250 mg, 500-750 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Młodzież powyżej 15 r.ż. i dorośli powyżej 52 kg</td> <td>Captimer (tabl. 100 mg), 2-3 tabl. 200-300 mg</td> <td>3 x 2-3 tabl. 100 mg, do 900 mg</td> </tr> <tr> <td>Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg</td> <td>2 x 1 – 3x2 tabl. 250 mg, 500-1500 mg</td> </tr> </tbody> </table>			Wiek/Masa ciała	Dawka jednorazowa	Dawka dzienna	Dzieci 1-2 r.ż., 10-12 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg	1-2 x 1 tabl. 100 mg, do 200 mg	Dzieci 3-5 r.ż., 13-19 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg	1-3 x 1 tabl. 100 mg, do 300 mg	Dzieci 6-9 r.ż., 20-29 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-2 tabl. 100 mg	2 x 1-2 tabl. 100 mg, do 400 mg	Dzieci 10-12 r.ż., 30-43 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 100-300 mg	3 x 1-2 tabl., do 600 mg	Dzieci 12-14 r.ż., 44-52 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 200-400 mg	2 x 2-4 tabl. 100 mg, do 800 mg	Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg	2-3 x 1 tabl. 250 mg, 500-750 mg	Młodzież powyżej 15 r.ż. i dorośli powyżej 52 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 2-3 tabl. 200-300 mg	3 x 2-3 tabl. 100 mg, do 900 mg	Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg	2 x 1 – 3x2 tabl. 250 mg, 500-1500 mg
Wiek/Masa ciała	Dawka jednorazowa	Dawka dzienna																										
Dzieci 1-2 r.ż., 10-12 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg	1-2 x 1 tabl. 100 mg, do 200 mg																										
Dzieci 3-5 r.ż., 13-19 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1 tabl. 100 mg	1-3 x 1 tabl. 100 mg, do 300 mg																										
Dzieci 6-9 r.ż., 20-29 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-2 tabl. 100 mg	2 x 1-2 tabl. 100 mg, do 400 mg																										
Dzieci 10-12 r.ż., 30-43 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 100-300 mg	3 x 1-2 tabl., do 600 mg																										
Dzieci 12-14 r.ż., 44-52 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 1-3 tabl. 200-400 mg	2 x 2-4 tabl. 100 mg, do 800 mg																										
	Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg	2-3 x 1 tabl. 250 mg, 500-750 mg																										
Młodzież powyżej 15 r.ż. i dorośli powyżej 52 kg	Captimer (tabl. 100 mg), 2-3 tabl. 200-300 mg	3 x 2-3 tabl. 100 mg, do 900 mg																										
	Captimer (tabl. 250 mg), 1-2 tabl. 250-500 mg	2 x 1 – 3x2 tabl. 250 mg, 500-1500 mg																										
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na tioproninę lub którykolwiek składnik leku, a także: albuminuria, zapalenie kłębuszków nerkowych, miastenia, zapalenie wielomięśniowe, pęcherzyca, karmienie piersią, cytopenie polekowe.																											
Mechanizm działania	Nośnikowe grupy -SH cząsteczek tioproniny zapewniają jej właściwości funkcjonalne. Szczególne znaczenie ma tworzenie wiązania wodorowego pomiędzy dwuwartościową siarką a innymi reagentami. Istotną jest reakcja z jonami metali ciężkich, jak również chelatowanie metali. Tiopronina w połączeniu z cystyną zwiększa jej rozpuszczalność i ułatwia wydalanie przez nerki, jak również zapobiega tworzeniu się kamieni cystynowych.																											

¹ Źródło: <https://www.drugs.com/international/tiopronin.html> (data dostępu: 03.08.2020)

Podmiot odpowiedzialny	MIT Gesundheit GmbH Thaerstraße 4a D-47533 Kleve
-------------------------------	--

Źródło: <https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-100.pdf> (data dostępu: 22.07.2020 r.)
<https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-250.pdf> (data dostępu: 22.07.2020 r.)

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Captimer (tioproninum) w sierpniu 2013 roku był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 131/2013). Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu Captimer (tioproninum)

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 roku	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg <p>we wskazaniu: cystynuria oraz w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej i kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Captimer (tioproninum) jest produktem leczniczym zarejestrowanym w Niemczech, którego zaaprobowanym wskazaniem jest cystynuria i tworzenie kamieni cystynowych w drogach moczowych. Stosowanie tioproniny u dorosłych i dzieci powyżej 9 r.ż. uwzględniają rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 i 2013 r, w których zaleca się stosowanie wszystkich technologii – leków i postępowania zmierzającego do obniżenia cystyny w moczu, ze względu na przewlekły sposób leczenia i nietolerancję niektórych leków oraz objawów niepożądanych występujących przy ich podawaniu.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 100/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 roku	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg <p>we wskazaniach: cystynuria oraz w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej i kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria oraz w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej i kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa. Captimer jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki odnalezionego badania (retrospektywny opis serii 31 przypadków) wskazują, że tiopronina powoduje obniżenie stężenia cystyny w moczu. Dostępne europejskie wytyczne urologiczne dla dorosłych i dzieci rekomendują stosowanie tioproniny w przypadku kamicy cystynowej.</p>

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku.

Rozpatrywane zlecenie dotyczy pacjentów ze wskazaniami: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie.

Wytyczne instytucji zagranicznych i międzynarodowych, oprócz możliwości stosowania tioproniny u pacjentów z kamieniami cystynowymi, wskazują także na możliwość stosowania innych substancje takich jak penicylamina (AUA – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *American Urological Association*, CUA – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *Canadian Urological Association*) oraz kaptopril (EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *European Association of Urology*).

W Polsce w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie ma żadnych substancji zarejestrowanych w analizowanych wskazaniach. Polecana jako alternatywna terapia d-penicylamina jest refundowana w innym wskazaniu: choroba Wilsona.

W raporcie Agencji z roku 2013 (AOTM-OT-431-18/2013), jako komparatory dla tych samych wskazań, wybrano d-penicylaminę oraz kaptopril z zaznaczeniem, że takie leczenie jest skuteczne jedynie w przypadku występowania kamieni cystynowych. Biorąc jednak pod uwagę, iż technologie te są powszechnie dostępne oraz przystępne cenowo, najprawdopodobniej w analizowanym przypadku są nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania. Zatem alternatywną technologią medyczną będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. zwiększona podaż płynów oraz stosowanie preparatów alkalinizujących mocz.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie trzech ekspertów klinicznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Cystynuria	<i>D-Penicylamina Kaptopril Leczenie złożone: Obfita podaż płynów, alkalizacja moczu (cytrynian potasu, dieta niskosolna, ubogometioninowa Tiopronina</i>	<i>Wypijanie płynów w ilości pozwalającej uzyskać >3 l/d moczu, picie dużych objętości płynów również przed snem oraz w nocy i alkalizacja moczu cytrynianem potasu</i>	<i>Obfita podaż płynów, dieta ubogosolna, ubogometioninowa Alkalizacja moczu cytrynianem potasu Inny lek chelatujący- d-penicylamina, kaptopryl</i>
	Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa	<i>Nie dotyczy, rozpoznanie zbyt ogólne</i>	<i>Wypijanie płynów w ilości pozwalającej uzyskać >3 l/d moczu, picie dużych objętości płynów również przed snem oraz w nocy i alkalizacja moczu cytrynianem potasu Kaptopril Penicylamina (Cuprenil) Tiopronin</i>	-
	Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	<i>Nie dotyczy, rozpoznanie zbyt ogólne</i>	<i>Wypijanie płynów w ilości pozwalającej uzyskać >3 l/d moczu, picie dużych objętości płynów również przed snem oraz w nocy i alkalizacja moczu cytrynianem potasu Kaptopril Penicylamina (Cuprenil) Tiopronin</i>	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		-	<i>Nawadnianie i alkalizacja moczu są mało skuteczne, kaptopril jest mniej skuteczny niż tiopronin daje działania niepożądane</i>	<i>Niepełna skuteczność leczenia, nawet przy zastosowaniu wszystkich technologii łącznie, poważne działania niepożądane d-penicylaminy, większe niż w przypadku tioproniny. Wg danych z piśmiennictwa tiopronina powinna być stosowana jako chelatujący lek pierwszego rzutu.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu		<i>Refundacja leku Captimer (tiopronina) ze środków publicznych</i>	<i>Refundacja leku tiopronin</i>	<i>W przypadku cystynurii oraz w kamicy uwarunkowanej genetycznie związanej z cystynurią wdrożenie tioproniny zwiększa szansę chorych na brak tworzenia się złogów cystynowych.</i>

Ekspert	Dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dostępność leku</i>	<i>Każdy lek może mieć swoje działania niepożądane, innych problemów nie dostrzegam, choroba sieroca, ultra rzadka, szacuję, że w Polsce wymaga leku około 50 pacjentów (maksymalnie 100)</i>	<i>W trakcie stosowania tioproniny mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: białkomocz, w rzadkich przypadkach rzędu nerczycowego, objawy podobne do tocznia wielopostaciowego, objawy żołądkowo-jelitowe, skórne reakcje alergiczne, rzadko zaburzenia hematologiczne w zakresie układu białokrwinkowego, dysfunkcja wątroby.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Lek powinien być stosowany tylko w rozpoznaniu kamica cystynowa, cystynuria, co wyklucza możliwość nadużyć</i>	<i>Nie dostrzegam takich możliwości, lek otrzyma bardzo niewielka liczba społeczeństwa</i>	<i>Nie widzę takiego świadomego zagrożenia.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z kamica cystynową</i>	<i>Najbardziej skorzystają osoby z wysokim wydalaniem cystyny i nawrotową kamica</i>	<i>Pacjenci, u których „standardowa” terapia nie przyniosła korzyści pod warunkiem kontynuacji pozostałych form terapii (obfita podaż płynów, dieta, alkalizacja moczu).</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z innego typu kamica nawrotową niż kamica cystynowa. Pacjenci z inną uwarunkowaną genetycznie kamica niż kamica cystynowa.</i>	<i>Nie istnieją</i>	<i>Nie skorzystają pacjenci z kamica, u których wydalanie cystyny z moczem jest prawidłowe lub chorzy, którzy nie przestrzegają pozostałych zaleceń. Terapia tioproniną jest bowiem uzupełnieniem stosowanej obecnie terapii.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których, w analizowanych wskazaniach wnioskowana technologia powinna/nie powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>Powinna być finansowana ze środków publicznych: cystynuria, nawrotowa kamica cystynowa Nie powinna być finansowana ze środków publicznych: nawrotowa kamica układu moczowego, kamica uwarunkowana genetycznie</i>	<i>Powinna być finansowana ze środków publicznych: Choroba uwarunkowana genetycznie, brak możliwości leczenia przyczynowego. Kamica cystynowa jest chorobą na całe życie, wiąże się z koniecznością interwencji urologicznej, co jest związane z kosztami dla NFZ i pogorszeniem zdrowia i jakości życia pacjentów</i>	<i>Powinna być finansowana ze środków publicznych: Jest efektywnym lekiem chelatującym, zwiększającym rozpuszczalność cystyny, znacząco lepiej tolerowana od d-penicylaminy i rzadziej występującymi działaniami niepożądanymi.</i>

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 20-21.07.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- The Ministry of Health of New Zealand (<https://www.health.govt.nz/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: cystinuria, recurrent nephrolithiasis, genetically determined bilateral nephrolithiasis, hereditary nephrolithiasis, bilateral nephrolithiasis genetically determined, urolithiasis, recurrent nephrolithiasis and ureteral stones. Uwzględniono wytyczne opublikowane po 2013 roku, czyli po dacie opracowania poprzedniego raportu dla leku Captimer w identycznych wskazaniach (AOTM-OT-431-18/2013).

Odnaleziono wytyczne czterech instytucji zagranicznych i międzynarodowych.

Wszystkie prezentowane rekomendacje podkreślają rolę wysokiej podaży płynów i alkalizacji moczu jako podstawowej metody prewencyjnej w powstawaniu kamieni nerkowych i moczowodowych różnego typu oraz podanie leków wiążących lub zmieniających rozpuszczalność substancji tworzących kamienie. Większość zaleca również stosowanie diety niskobiałkowej i niskosodowej. W przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny lub d-penicylaminy (amerykańskie AUA 2019, kanadyjskie CUA 2016, europejskie EAU 2020), jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2016). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2016), ewentualnie w 2 linii (EAU 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	
EAU 2020 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów ²	Zaleca się instruowanie pacjentów o konieczności sprawdzania pH moczu (wskazane utrzymywanie pH > 7,5) podczas stosowania leków podwyższających pH moczu (wodorowęglan sodu, cytryniany alkaliczne, acetazolamid) oraz jak odpowiednio modyfikować ich dawki (poziom dowodów 3, rekomendacja silna). Jako działania prewencyjne zaleca się wysoką podaż płynów (poziom dowodów 1a, rekomendacja silna) oraz leczenie farmakologiczne – różne substancje w zależności od typu powstających kamieni; dla kamieni cystynowych zalecanymi substancjami są kaptopryl w dawce 75-150 mg – jako ewentualna druga linia ze względu na poważne efekty uboczne oraz tiopronina w dawce od 250 do 2000 mg/d – ryzyko tachyfilaksji i białkomoczu (poziom dowodów 3, rekomendacja silna). Podczas ataku kolki nerkowej zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (poziom dowodów 1b, rekomendacja silna), ewentualnie opiatów (poziom dowodów 1b, rekomendacja słaba). W przypadku pacjentów z bólem kolkowym opornym na leczenie przeciwbólowe, usuwanie kamieni jest możliwe jako leczenie pierwszego rzutu (poziom dowodów 1b, rekomendacja silna). Do metod wspomagania naturalnego usuwania kamieni stosowanych w zależności od rozmiaru i lokalizacji kamieni należą: leczenie farmakologiczne (poziom dowodów 1a-2a, rekomendacja silna; poziom dowodów 1b-3, rekomendacja silna/słaba) oraz litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (ESWL) (poziom dowodów 1a-4, rekomendacja silna). Do metod endourologicznych należą ureteroskopia (poziom dowodów 1a-2a, rekomendacja silna), przeszskórna nefrolitotomia (poziom dowodów 1a, rekomendacja silna), laparoscopia i leczenie operacyjne (rekomendacja silna).

²<https://uroweb.org/individual-guidelines/non-oncology-guidelines/> (Urolithiasis/Panel) (data dostępu: 22.07.2020 r.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom dowodów naukowych: 1a – metaanaliza badań RCT; 1b – przynajmniej badanie RCT; 2a – przynajmniej jedno dobrze zaplanowane nierandomizowane badanie kontrolowane; 2b – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne innego typu; 3 – dobrze zaplanowane nieeksperymentalne badanie opisowe (np. porównawcze/korelacyjne, opisy przypadków); 4 – raporty zespołów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów; 5 – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie autorów wytycznych.</p> <p>Siła rekomendacji: Dla każdej rekomendacji oceniono istotne elementy (ogólna jakość dowodów, wielkość efektu, pewność wyników, równowaga między pożądanymi i niepożądanymi skutkami, wartości i preferencje pacjenta), na podstawie których określono „siłę” rekomendacji. Rekomendacje podzielono na silne i słabe.</p>
<p>AUA 2019 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>W przypadku kamieni nerkowych i moczowodowych leczenie operacyjne nie jest punktem końcowym procesu chorobowego, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo nawrotu kamieni. Dieta i styl życia prawdopodobnie wpływają na ryzyko rozwoju kamieni, dlatego dla pacjentów obciążonych istotne są działania prewencyjne.</p> <p>Zaleca się przeprowadzenie szczegółowego wywiadu medycznego i dietetycznego, biochemii surowicy, analizy moczu oraz w miarę dostępności analizę kamienia u pacjenta z nowo zdiagnozowaną kamicą nerkową lub moczowodową (Zasada kliniczna). Należy wykonać badania obrazowe w celu ilościowego określenia obciążenia kamieniami (Zasada kliniczna). W szczególnych przypadkach pacjentów po pierwszym ataku kamicy lub z wysokim ryzykiem nawrotów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych testów metabolicznych (Standard; siła dowodów: klasa B).</p> <p>Pacjentom z kamieniami cystynowymi powinno się doradzać zwiększenie spożycia płynów, ograniczenie spożycia sodu i białka oraz oferować leki tiolowe wiążące cystynę, takie jak alfa-markaptopropionylglicyna (tiopronina) lub ewentualnie d-penicylaminę (dużo skutków ubocznych), gdy nie reagują na zmiany diety i alkalizację moczu lub mają duże nawracające obciążenia kamieniami; nie zaleca się stosowania kaptoprilu (Opinia eksperta).</p> <p>Pacjenci poddawani leczeniu farmakologicznemu powinni regularnie poddawać się badaniom okresowym w celu oceny działań niepożądanych (Standard; klasa wytrzymałości dowodów: A). W miarę dostępności należy wykonać powtórny analizę kamienia, zwłaszcza u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (Opinia eksperta).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <p>System nomenklatury AUA wyraźnie łączy rodzaj oświadczenia z siłą materiału dowodowego i oceną panelu dotyczącą równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami. Normy to stwierdzenia dyrektywy, zgodnie z którymi działanie powinno (korzyści przeważają nad ryzykiem/obciążeniami) lub nie powinno (ryzyko/obciążenia przeważają nad korzyściami) na podstawie dowodów stopnia A lub stopnia B. Zalecenia to stwierdzenia dyrektywy, zgodnie z którymi działanie powinno (korzyści przeważają nad ryzykiem/obciążeniami) lub nie powinno (ryzyko/obciążenia przeważają nad korzyściami) na podstawie dowodów stopnia C. Opcje to niedyrektywne stwierdzenia, które pozostawiają decyzję o podjęciu działania indywidualnemu lekarzowi i pacjentowi, ponieważ równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami wydaje się względnie równa lub niejasna; decyzja opiera się na pełnym uwzględnieniu historii klinicznej pacjenta, aktualnej jakości życia, preferencji i wartości. Opcje mogą być poparte dowodami klasy A, B lub C. W niektórych przypadkach przegląd ujawnił niewystarczające publikacje, aby odpowiedzieć na niektóre pytania na podstawie dowodów; w związku z tym niektóre stwierdzenia są przedstawiane jako zasady kliniczne lub jako opinie ekspertów z konsensusem osiągniętym za pomocą zmodyfikowanej techniki Delphi, jeśli pojawią się różnice zdań. Zasada kliniczna to stwierdzenie dotyczące elementu opieki klinicznej, które jest powszechnie akceptowane przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie. Opinia eksperta odnosi się do stwierdzenia osiągniętego w drodze konsensusu panelu, opartego na szkoleniu klinicznym członków, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które nie ma dowodów.</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Przy podejrzeniu kolki nerkowej należy wykonać pilne obrazowanie (USG lub TK bez kontrastu). Dla złagodzenia bólu podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub opioidy, ale nie leki przeciwskurczowe. Metody wspomagające usuwanie kamieni to leczenie farmakologiczne, litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (ESWL), ureteroskopia i przeszćróna nefrolitotomia. Jako działania prewencyjne zalecane jest wysokie spożycie wody, dodawanie świeżego soku cytrynowego do wody, unikanie napojów gazowanych, ograniczenie spożycia soli. W przypadku nawracających mimo stosowania diety kamieni, należy rozważyć podanie leków odpowiednio do typu kamieni.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Zalecenia zawarte w wytycznych reprezentują pogląd NICE, sformułowany po dokładnym rozważeniu dostępnych dowodów.</p>
<p>CUA 2016 (Kanada)</p>	<p>Zaleca się wykonanie podstawowych badań metabolicznych u wszystkich pacjentów z kamicą, żeby wykluczyć zaburzenia ogólnoustrojowe (wiarygodność dowodu 4, zalecenie stopnia C). Pogłębione badania należy wykonać u szczególnych populacji, takich jak: dzieci, pacjenci z nawracającą kamicą, pacjenci z komplikacjami</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów ³	<p>(wiarygodność dowodu 3, zalecenie stopnia C). W miarę możliwości należy pozyskać kamienie do analizy ich składu (wiarygodność dowodu 3, zalecenie stopnia C).</p> <p>Pacjentom obciążonym ryzykiem formowania kamieni zaleca się zwiększone spożycie płynów – takie, aby zachować wydalanie moczu na poziomie 2,5 l dziennie (wiarygodność dowodu 2, zalecenie stopnia B). Pacjenci powinni stosować diętę niskobiałkową, niskosodową, bogatą w owoce i warzywa (wiarygodność dowodu 2-3, zalecenie stopnia C).</p> <p>U pacjentów z kamieniami cystynowymi podstawową terapią jest alkalizacja moczu – pH 7-7,5. Substancje wiążące tiole należy rozważyć jako terapię drugiej linii (wiarygodność dowodu 3-4, zalecenie stopnia C).</p> <p>Pacjentom z cystynurią zaleca się zwiększone spożycie płynów – takie, aby zachować wydalanie moczu na poziomie co najmniej 3 l dziennie, diętę niskosodową i niskobiałkową oraz utrzymywanie pH moczu w zakresie 7-7,5 (przy pomocy leków: cytrynian potasu, acetazolamid). Jeśli te środki nie będą wystarczające należy wprowadzić leki wiążące tiole (penicylamina 1-2 g/d, z kontrolą znacznych skutków ubocznych lub tiopronina 800-1200 mg/d; nie zaleca się kaptoprilu) (wiarygodność dowodu 3-4, zalecenie stopnia C).</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>1a – metaanaliza badań RCT 1b – przynajmniej badanie RCT 2a – przynajmniej jedno dobrze zaplanowane nierandomizowane badanie kontrolowane 2b – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne innego typu 3 – dobrze zaplanowane nieeksperymentalne badanie opisowe (np. porównawcze/korelacyjne, opisy przypadków) 4 – raporty zespołów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów 5 – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie autorów wytycznych</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – wysokiej jakości dowody naukowe B – umiarkowanej jakości C – niskiej jakości D – bardzo niskiej jakości</p>

AUA – American Urological Association, CUA – Canadian Urological Association, EAU – European Association of Urology, ESWL – litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TK – tomografia komputerowa, USG – ultrasonografia

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Captimer oraz Tioproninum. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dla leku Captimer. Niemniej jednak odnaleziono kanadyjski raport CADTH z 2017 roku (Tiopronina w cystynurii u dzieci [ang. *Tiopronin for*

³ Can Urol Assoc J 2016;10(11-12):E347-58. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.4218> Published online November 10, 2016.

Cystinuria in Pediatric Patients]), w którym wskazano, że nie znaleziono żadnej literatury dotyczącej klinicznej lub ekonomicznej efektywności stosowania tioproniny w zapobieganiu tworzenia się kamieni nerkowych u dzieci i młodzieży, u których zdiagnozowano cystynurię. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych opartych na dowodach naukowych wytycznych dotyczących stosowania tioproniny u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem cystynurii. Ze względu na brak rekomendacji dla leku Captimer, przeprowadzono wyszukiwania dla leków Acadione oraz Thiola, które zawierają tę samą substancję czynną. W wyniku przeszukiwań odnaleziono jedynie francuskie rekomendacje HAS.

Tabela 6 Rekomendacje refundacyjne dla leku Acadione

Organizacja, rok	Wynik rekomendacji	Uwagi
HAS 2016	Pozytywna	W rekomendacji utrzymano decyzje z 2014 roku i opowiedziano się za utrzymaniem refundowania na poziomie 65% tioproniny (Acadione) we wskazaniu: kamica cystynowa.
HAS 2014		W rekomendacji zaznaczono, iż rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Acadicone (tioproninum) jest znacząca we wskazaniu do leczenia kamicy cystynowej, jednakże nie jest wystarczająca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Ponadto, odnaleziono informacje na temat dopuszczenia do obrotu następujących produktów leczniczych zawierających tioproninę:

- Acadione – Francja – refundowany z poziomem odpłatności 65%,
- Captimer – Niemcy, Malta, Słowenia – nie odnaleziono informacji na temat wysokości ceny zbytu/poziomu odpłatności dla pacjenta,
- Thiola – USA, Włochy – nie odnaleziono informacji na temat wysokości ceny zbytu/poziomu odpłatności dla pacjenta.

źródło: <http://www.drugs.com/international/tiopronin.html> data dostępu: 22/07/2020)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W 2013 roku w Agencji oceniano lek Captimer w tym samym wskazaniu co analizowane, w ramach importu docelowego (raport nr: AOTM-OT-431-18/2013), w związku z czym do przeglądu systematycznego włączono badania opublikowane po 28 czerwca 2013 r. W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 21.07.2020 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa lub kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	tiopronina	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparatory	nie ograniczono	nie ograniczono.
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania pierwotne: badanie IV fazy Malieckal 2019, badanie retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa Prot-Bertoye 2019 oraz badanie retrospektywne dotyczące jakości życia Modersitzki 2020. Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Sfoungaristos 2015, którego celem była identyfikacja randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających metody leczenia w ramach profilaktyki nawrotów kamieni nerkowych

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Malieckal 2019</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Rare Diseases Clinical Research Network, International Cystinuria Foundation</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie IV fazy, wieloramienne, bez randomizacji <u>Hipoteza:</u> brak</p> <p><u>Interwencja:</u> d-penicylamina lub tiopronina (zgodnie ze wskazaniami) podawane w 4 różnych dawkach (0 g, 1 g/d, 2 g/d, 3 g/d) w 7-dniowych okresach, każda dawka dobową przyjmowana w dwóch porcjach</p> <p>Pacjenci stosowali interwencję w okresie przed kwalifikacją do badania, zgodnie z przepisem lekarza.</p> <p>Za pojedynczą fazę badania przyjęto okres 7 dni stosowania określonej dawki CBT</p> <p>Nie wyszczególniono okresu wash-out między fazami</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 dni</p> <p>Pacjenci kontynuowali leczenie wspomagające (alkalizacja moczu – cytrynian potasu)</p> <p>Pacjenci kontynuowali standardowy sposób żywienia (tj. samodzielnie dobrana dieta), 48h przed dobową zbiórką moczu prowadzono 24-h zapis żywieniowy, dla zapewnienia odpowiednich, porównywalnych warunków analitycznych całodzienną dietę powtarzano przed każdą kolejną zbiórką moczu</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> pojemność cystynowa (ang. cystine capacity) w każdej fazie badania (miara zdolności moczu do wiązania dodatkowej cystyny z preformowanej fazy stałej (niewysycenie) lub przekształcania jej do fazy stałej (przesycenie), wyrażona jako stężenie cystyny przy wysyceniu, w mg/L)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> stężenie cystyny w moczu, czynniki wpływające na zmianę pojemności cystynowej (dawka CBT, objętość moczu, stężenie wapnia, cytrynianów, sodu, cystyny, fosforu, pH, kreatynina, wysycenie cystyną)</p>	<p>15 pacjentów z cystynurią (10 ukończyło protokół badania – 7 przyjmowało tioproninę, 3 – d-penicylaminę) Kobiety: 30% populacji badanej Wiek: średnio: 49 lat, zakres: 18-80 lat</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony brak kamieni nerkowych, • Pacjenci nie oczekujący na zabieg chirurgiczny • Brak działań niepożądanych stosowanej terapii
<p>Prot-Bertoye 2019</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, wieloramienne <u>Hipoteza:</u> brak</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie alkalinizujące mocz (AT, napoje alkalinizujące, cytrynian potasu, węglan sodu lub terapie złożone (trometamol + cytrynian sodu + cytrynian potasu lub kwas cytrynowy +, cytrynian potasu + cytrynian sodu) • zastosowanie tioli wiążących cystynę* (CBT, D-penicylamina lub tiopronina z wyłączeniem kaptoprilu z uwagi na doniesienia o braku skuteczności w prewencji nawracających kamieni cystynowych) <p>Brak informacji o dawkach interwencji</p> <p>Pacjenci byli leczeni jednocześnie lub sukcesywnie więcej niż jednym AT i więcej niż jednym CBT</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> dotyczące bezpieczeństwa (AE) i efektywności klinicznej</p>	<p>442 pacjentów z cystynurią (AT i/lub CBT zastosowano przynajmniej raz u 90,6% pacjentów: 35,4% było leczonych wyłącznie AT, 1,9% wyłącznie CBT, 53,4% CBT i AT w połączeniu) Tiopronina była stosowana przez 55,9% leczonych CBT (133 pacjentów) Kobiety 50,2% populacji badanej Wiek: mediana (M): 32,5 (0,3-86,6) roku</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie cystynurii: <ul style="list-style-type: none"> ○ przewaga komponenty cystynowej w strukturze kamieni ○ występowanie krystalurii ○ pojawienie się cystyny w moczu • dodatni wyn k testu nitroprusydkiem sodu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Modersitzki, 2020</p> <p>Źródło finansowania: Retrophin, Inc., San Diego, CA, USA</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, dwuramiennie</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak</p> <p><u>Grupy badane:</u> uczestnicy przyjmujący tioproninę* vs. osoby nieprzyjmujące, ale poddane leczeniu ze względu na istniejącą jednostkę chorobową**</p> <p><u>Punkt końcowy:</u> HRQOL (Jakość życia związana ze zdrowiem, ang. Health-related quality of life)</p>	<p>312 pacjentów z cystynurią 267 (85,6%) stosujących tioproninę (TPR), 45 (14,4%) w grupie kontrolnej (CTR)</p> <p>Kobiety: 46.1% TPR, 78.8% CTR</p> <p>Wiek: średnio 49 lat TPR, 48 lat CTR</p> <p>Wiek, w którym pojawił się pierwszy kamień cystynowy: 20,5±11,7 roku (TPR) oraz 17±9,9 lat (CTR)</p> <p>Średnia liczba zdarzeń wystąpienia kamieni cystynowych wynosiła: 35,3±93,2 (TPR) oraz 22,6±36,2 (CTR)</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kamienie cystynowe w przeszłości • dobra odpowiedź na leczenie tioproniną • wiek powyżej 18 r.ż. • aktualny adres zamieszkania • umiejętność porozumiewania się w języku angielskim

AT – terapia alkalizująca (ang. alkalizing therapy), CBT – tiole wiążące cystynę (ang. cystine binding thiols), AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), M – mediana

*w badaniu nie podano, jakie dawki tioproniny przyjmowali pacjenci, **w badaniu nie podano, jaki lek przyjmowali pacjenci niepoddani leczeniem tioproniną

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Badanie Malieckal 2019

Badanie zostało ukończone przez 10 pacjentów, wśród których 7 przyjmowało tioproninę jako lek tiolowy wiążący cystynę (Cystine Binding Thiols CBT), nie podano informacji o powodzie wyłączenia pięciu pacjentów z badania, nie przeprowadzono analizy w podgrupach pod względem rodzaju przyjmowanego CBT (w związku z czym nie ma możliwości wyodrębnienia wyników dla grupy pacjentów leczonych tioproniną). W badaniu wykazano, że przyjmowanie CBT w dawce 1 g/d, w porównaniu do dawki 0 g/d (tj. braku leczenia), u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica średnich (MD): 169,5 mg/L; $p < 0,009$), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg; $p = 0,039$). Zwiększanie dawki do 2 i 3 g/d nie przynosi dodatkowego efektu względem dawki 1 g/d.

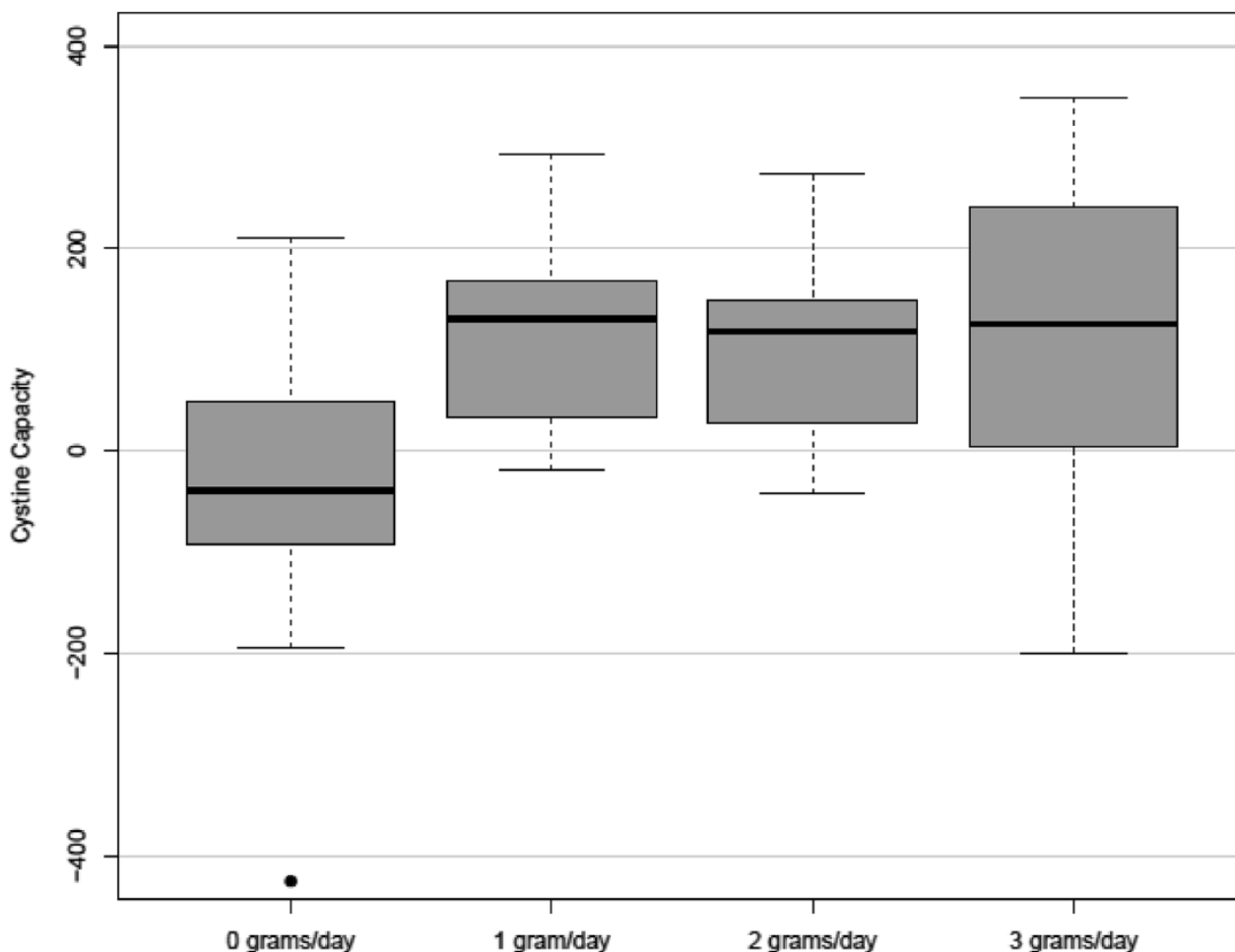
Poniżej przedstawiono szczegółowe dane w zakresie zmiany stężenia cystyny w moczu oraz pojemności cystynowej u analizowanych pacjentów.

Tabela 9. Zmiana stężenia cystyny w moczu i pojemności cystynowej w zależności od dawki CBT (Malieckal 2019)

Parametr	0 g/d Mediana (IQR)	1 g/d Mediana (IQR)	2 g/d Mediana (IQR)	3 g/d Mediana (IQR)
Cystyna (mg)	1003,9 (699,9-1146,7)	834,8 (590,3-1025,0)	650,0 (604,7-867,0)	870,5 (498,6-1023,0)
Pojemność cystynowa (mg/L)	-39,1 (-92,0-48,0)	130,4 (33,4-168,4)	117,7 (26,4-149,4)	125,2 (3,4-242,0)

Na poniższym wykresie zamieszczono wartości mediany dla pojemności cystynowej wraz z zakresem kwartyli w zależności od dawki CBT. Ciemne linie w ramkach to wartości mediany, długość prostokąta to rozstęp ćwiartkowy (IQR), wąsy rozciągają się do obserwacji z 25 i 75 percentyla.

Wykres 1 Wpływ dawek leków CBT na pojemność cystynową w badaniu Malieckal 2019



Badanie Prot-Bertoye 2019

Badanie retrospektywne, w którym poddano analizie szpitalne bazy danych 150 oddziałów urologicznych, pediatricznych i nefrologicznych we Francji. Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów, których historie chorób, czyli pojawienie się jako nowo zdiagnozowanego i objawowego pacjenta, zebrano z ostatnich 50 lat. Na potrzeby niniejszego opracowania brano pod uwagę wyniki odnoszące się do pacjentów stosujących CBT, wśród badanych leczonych CBT 55,9% (n=133) przyjmowało leki zawierające w składzie tioproninę. Mimo, że badanie dotyczyło oceny profilu bezpieczeństwa stosowanych interwencji, w badaniu podano informacje, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejszają ryzyka wystąpienia kamicy cystynowej (OR: 0,63; 95% CI: 0,28 - 1,41; p = 0,26; interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 37% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru), nie wykazują również prewencyjnego działania w postaci zmniejszenia objętości kryształów cystynowych <math><3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3</math> (OR=0,99; 95%CI: 0,36; 2,73; p=0,99; interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 1% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru).

Badanie Modersitzki 2020

Badanie retrospektywne przeprowadzone za pomocą ankiety mające na celu ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, skr. HRQOL) u pacjentów z cystynurią. Ocena jakości życia u dwóch grup pacjentów została przeprowadzona przy użyciu dwóch kwestionariuszy WISQoL i SF-36v2.

Kwestionariusz SF-36v2 (ang. Short Form-36 Health Survey version-2.0) to amerykańskie narzędzie pomiaru jakości życia, stosowane u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny. Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną (Physical Component Summary, skr. PCS) i psychiczną (Mental

Component Summary, skr. MCS). Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów ze wszystkich 8 kategorii znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.

Z kolei kwestionariusz WISQoL (ang. Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire), to specyficzne, 28-elementowe narzędzie dla danej jednostki chorobowej, które mierzy cztery domeny jakości życia związane ze zdrowiem (HRQoL): społeczną, emocjonalną, zdrowotną i witalną. Odpowiedzi są mierzone za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Zakres oceny zawiera się w przedziale od 0 do 140, gdzie maksymalna wartość to stan pełnego dobrostanu.

Ze względu na przewlekły i nawracający charakter dolegliwości, jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów z cystynurią może być znacząco obniżona. Wyniki kwestionariuszy SF-36v2 i WISQOL potwierdzają tę zależność i wskazują, że pacjenci z cystynurią mają upośledzoną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL).

Wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 wykazały, że wśród badanych nie osiągnięto wartości progowej jakości życia dla żadnej domeny dla populacji amerykańskiej, która wynosiła 50. Między grupą stosującą tioproninę oraz grupą kontrolną wykazano istotne statystycznie różnice, największa dotyczyła bólu (MD: 4,0; $p < 0,001$). Znacząca różnica na korzyść grupy stosującej tioproninę została wykazana także dla domen ogólnego stanu zdrowia i witalności. Nie wykazano istotnej różnicy między grupami w domenie funkcjonalności fizycznej.

Natomiast wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza WISQoL wykazały istotne statystycznie, aczkolwiek minimalne różnice we wszystkich czterech domenach na korzyść grupy stosującej tioproninę. Największa różnica dotyczyła witalności (MD: 9,2; $p < 0,001$).

Podsumowując, u pacjentów z cystynurią terapia tioproniną skutkowała lepszą oceną jakości życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tioproniną, podczas oceny za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2 i kwestionariusza specyficznego dla choroby WISQoL.

Pacjenci leczeni tioproniną wykazywali znacznie lepszą ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem, niż pacjenci nieotrzymujący tioproniny we wszystkich domenach kwestionariusza WISQoL ($p < 0,001$) i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną ($p < 0,001$).

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Badanie Prot-Bertoye 2019

W badaniu przeprowadzono analizę w subpopulacjach, która wykazała, że pacjenci przyjmujący d-penicylaminę częściej, w porównaniu do przyjmujących tioproninę, raportowali wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE), odpowiednio: 29,5% oraz 24,6%; $p = 0,45$. Działania niepożądane takie jak proteinuria, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i płucne były częstsze w grupie przyjmującej d-penicylaminę, zaburzenia hematologiczne i objawy skórne w grupie tioproniny. Cięższe w przebiegu AE podczas leczenia spowodowały przerwanie terapii u 25,9% pacjentów leczonych D-penicylaminą (36/139) i u 18,5% leczonych tioproniną (24/130; $p = 0,19$).

W grupie pacjentów stosujących tioproninę w czasie okresu leczenia 24,6% (32/130) zraportowało kiedykolwiek zdarzenie niepożądane (AE). Większość pacjentów zgłosiła po jednym zdarzeniu (26/32, 81,3%), pięciu zgłosiło dwa (5/32, 15,6%) i jeden pacjent zgłosił cztery zdarzenia niepożądane (1/32, 3,1%), łącznie odnotowano 40 zdarzeń niepożądanych.

Podczas stosowania tioproniny obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: białkomocz (10/40, 25,0%), dolegliwości żołądkowo-jelitowe (10/40, 25,0%), zmiany skórne (13/40, 32,5%), zaburzenia hematologiczne (6/40, 15,0%) i jeden przypadek bolesności ust (1/40, 2,5%). Dawkowanie tioproniny było podobne u pacjentów, u których wystąpiły AE, w porównaniu do tych, którzy nie raportowali AE. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem tioproniny spowodowały przerwanie leczenia u 68,4% pacjentów, u 26,3% skutkowało zmniejszeniem dawki.

Dla podgrupy pacjentów stosujących leczenie alkalinizujące (AT) podano wyłącznie informacje, że w tej grupie odnotowano głównie zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. dyskomfort w jamie brzusznej, bóle w nadbrzuszu, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunkę, owrzodzenie jamy ustnej i żołądka oraz fluorozę szkliwa.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących tioproninę w porównaniu do pacjentów stosujących d-penicylaminę oraz do pacjentów stosujących wyłącznie terapię alkalinizującą (AT).

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane w grupach interwencyjnych (Prot-Bertoye 2019)

AES	TRP % (n/N)	D-PEN % (n/N)	AT % (n/N)	TRP vs D-PEN RD (95% CI)*	TRP vs AT RD (95% CI)*
Ogółem	24,6% (32/130)	29,5% (41/139)	9,3% (35/377)	-0,05 (-0,15; 0,06) p=0,367	0,15 (0,07; 0,23) p<0,001 NNH: -7 (-5; -14)
Proteinuria	25% (10/40)	30,8% (16/52)	-	-0,06 (-0,24; 0,13) p=0,538	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	25% (10/40)	25% (13/52)	92% (36/39)	-	-0,67 (-0,83; -0,51) p<0,001 NNH: 2 (2; 2)
Zaburzenia hematologiczne	32,5% (13/40)	23,1% (12/52)	-	0,09 (-0,09; 0,28) p=0,318	-
Zmiany skórne	15% (6/40)	9,6% (5/52)	-	0,05 (-0,08; 0,19) p=0,44	-
Zaburzenia płucne	0% (0/40)	3,8% (2/52)	-	-0,04 (-0,14; 0,04) p=0,255	-
Inne	2,5% (1/40)	7,7% (4/52)	-	-0,05 (-0,14; 0,04) p=0,243	-
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	65% (26/40)	84,6% (44/52)	72,2% (26/36)	-0,2 (-0,37; -0,02) p=0,03 NNH: 6 (54; 3)	-0,07 (-0,28; 0,14) p=0,496
Zdarzenia prowadzące do modyfikacji dawki	25% (10/40)	7,7% (4/52)	19,4% (7/36)	0,17 (0,02; 0,33) p=0,026 NNH: -6 (-4; -49)	0,06 (-0,13; 0,24) p=0,559

*obliczenia własne analityków

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 24,6% pacjentów leczonych tioproniną, u 29,5% leczonych d-penicylaminą oraz u 9,3% leczonych środkami alkalizującymi. Istotność statystyczną odnotowano dla różnicy między odsetkiem zdarzeń w grupie leczonych tioproniną, a grupą pacjentów na terapii alkalizującej.

Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej tioproninę, d-penicylaminę oraz terapię alkalizującą przeprowadzono, wykorzystując parametr różnicy ryzyka. W zestawieniu TRP względem D-PEN wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść TRP w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia prowadzącego do przerwania leczenia [NNH: 6 (54; 3); p = 0,03], z kolei porównanie ryzyka wystąpienia zdarzenia prowadzącego do modyfikacji dawki wykazało IS różnicę na niekorzyść TRP – zastosowanie interwencji wiązało się ze wzrostem ryzyka [NNH: -6 (-4; -49); p = 0,026]. W porównaniu TRP względem AT również wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść TRP – zastosowanie terapii wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego [NNH: -7 (-5; -14); p < 0,001], natomiast porównanie w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych wykazało IS różnicę na korzyść TRP [NNH: 2 (2; 2); p < 0,001].

Nie było możliwości zestawienia pozostałych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla TRP vs AT ze względu na odmienne raportowanie punktów końcowych.

6.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie skróconej charakterystyki produktów Captimer

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie należy przyjmować leku Captimer, jeśli u pacjenta:

- występuje choroba nerek (odkłębuszkowe zapalenie nerek), zwiększona ilość białka w moczu (albuminuria),
- występują pewne formy porażenia mięśni lub osłabienie mięśni i ból (miastenia lub zapalenie wielomięśniowe),
- zaobserwowano chorobę związaną ze zmniejszeniem liczby krwinek (pancytopenia),
- występuje ostra choroba skóry z pęcherzami (pęcherzyca),

Jednoczesne przyjmowanie preparatu Captimer może nasilać działanie następujących leków:

- przeciwcukrzycowych,
- przeciwreumatycznych,
- mukolitycznych,

Jednoczesne przyjmowanie preparatu Captimer może obniżyć działanie preparatów:

- zawierających żelazo,

Jednoczesne przyjmowanie preparatu Captimer może nasilać działania niepożądane leków stosowanych w:

- leczeniu chorób wirusowych (acyklowir, cydofowir, foskarnet, gancyklowir),
- obniżaniu ciśnienia krwi (inhibitory konwertazy angiotensyny),
- leczeniu nowotworów złośliwych (alemtuzumab, amsakryna, epirubicyna, temozolomid, windezyna, cisplatyna),
- leczeniu chorób zakaźnych (aminoglikozydy).

źródło: <https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-100.pdf> (data dostępu: 29/07/2020),
<https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-250.pdf> (data dostępu: 29/07/2020)

Ponadto odnaleziono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu Acadione, również zawierającego tioproninę, do których należą:

- ze względu na obecność laktozy i sacharozy lek ten nie powinien być stosowany w przypadku galaktozemii, przypadku nietolerancji fruktozy, zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy, niedoboru laktazy lub sacharazy - izomaltazy. (rzadkie choroby metaboliczne),
- po leczeniu musi następować bardzo regularna kontrola medyczna i biologiczna (badanie krwi),
- należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem w przypadku nietypowej duszności i białkomoczu powyżej 1 g/24 h.

źródło: strona internetowa francuskiej ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) (data dostępu: 29/07/2020)

Odnaleziono również specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu Thiola, również zawierającego tioproninę, do których należą:

- białkomocz – podczas stosowania tioproniny zgłaszano występowanie białkomoczu, w tym zespołu nerczycowego i nefropatii błoniastej. Pacjenci pediatryczni otrzymujący większą dawkę tioproniny niż 50 mg/kg masy ciała na dobę mogą być narażeni na zwiększone ryzyko białkomoczu. Należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju białkomoczu i przerwać leczenie u pacjentów, u których wystąpi białkomocz,
- reakcje nadwrażliwości – głównie gorączka polekowa, wysypka, gorączka, bóle stawów i powiększone węzły chłonne.

źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211843s000lbl.pdf (data dostępu: 29/07/2020)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Captimer, przeprowadzono przeszukanie w dniu 29.07.2020 r. następujących stron internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO.

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Captimer.

Z kolei na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęstszych skutków niepożądanych przy stosowaniu leku Captimer (tiopronina).

Tabela 11. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu leku Captimer wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Działania wynikające z drogi podania	1366
Zmiany skórne	614
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	609
Zaburzenia neurologiczne	383
Zaburzenia układu oddechowego	331
Urazy, zatrucia oraz błędy proceduralne	303
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	245
Zaburzenia rytmu serca	236
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	228
Zaburzenia układu immunologicznego	217
Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych	168
Zaburzenia naczyniowe	144
Zakażenia	92
Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	77
Zaburzenia psychiczne	73
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	69
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	66
Zaburzenia widzenia	40
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	37
Zaburzenia układu rozrodczego	16
Zaburzenia słuchu	13
Nowotwory	7
Wady wrodzone i choroby genetyczne	4
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia życia społecznego	2
Wady produktu	2

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 30.07.2020

6.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W ramach analizy klinicznej uwzględniono badania przeprowadzone na grupie pacjentów z cystynurią, diagnozowaną na podstawie obecności kamieni cystynowych. Nie odnaleziono badań, w których populacja badanych miała rozpoznaną nawrotową kamicę nerkową i moczowodową lub kamicę nerkową obustronnie uwarunkowaną genetycznie. Wynika to z faktu zastosowania ocenianego leku tylko w przypadku występowania kamieni cystynowych, co ma również swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych i zaleceniach postępowania terapeutycznego. Z tego względu analiza kliniczna została przeprowadzona pod kątem określenia potencjalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka leczniczego Captimer w prewencji nawrotowej kamicy cystynowej, mogącej występować zarówno u pacjentów ze zdiagnozowaną i potwierdzoną badaniami cystynurią jak i w innych jednostkach chorobowych, w przebiegu których dochodzi do formowania się kamieni z cystyną jako głównym komponentem strukturalnym. Mając to na uwadze, nie rozdzielano analiz na 3 odrębne wskazania.

W analizie klinicznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Captimer, zawierającego tioproninę, uwzględniono wyniki 3 badań pierwotnych (Maliackal 2019, Prot-Bertoye 2019, Modersitzki 2020).

W badaniu Malieckal 2019 wykazano, że przyjmowanie leków tiolowych wiążących cystynę (m.in. tioproninę) w dawce 1 g/d, w porównaniu do braku leczenia (dawka 0 g/d), u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica średnich (MD): 169,5 mg/L; $p < 0,009$), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg; $p = 0,039$).

W badaniu Modersitzki, 2020 dotyczącym oceny jakości życia wykazano, iż terapia tioproniną skutkowała u pacjentów z cystynurią lepszą oceną jakości życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tioproniną, podczas oceny za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2 i kwestionariusza specyficznego dla choroby WISQOL. Pacjenci leczeni tioproniną wykazywali znacznie lepszą ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem, niż pacjenci nieotrzymujący tioproniny we wszystkich domenach kwestionariusza WISQOL ($p < 0,001$) i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną ($p < 0,001$).

W badaniu Prot-Bertoye 2019 dotyczącym oceny profilu bezpieczeństwa stosowanych interwencji, podano dodatkowo informację, iż na podstawie analizowanych danych można stwierdzić, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejsza ryzyka nawrotu kamicy cystynowej, lub prewencyjnego zmniejszenia objętości kryształów cystynowych. Wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa wykazały, że podczas stosowania tioproniny obserwowano najczęściej: białkomocz, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne oraz zaburzenia hematologiczne, co jest zbieżne z działaniami niepożądanymi wymienionymi w ulotce leku Captimer oraz listą działań niepożądanych dla tioproniny w bazie ViggiAccess. Porównanie tioproniny z d-penicylaminą oraz tioproniny z terapią alkalinizującą wykazało IS różnice zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Dla porównania tioproniny z d-penicylaminą wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia ($p=0,03$) w grupie stosującej tioproninę oraz IS zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki ($p=0,026$). Dla porównania tioproniny z terapią alkalinizującą wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ($p < 0,001$) w grupie stosującej tioproninę oraz IS zwiększenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego ($p < 0,001$).

Ponadto w odnalezionym przeglądzie systematycznym Sfoungaristos 2015, do którego włączono 13 badań RCT, w których oceniano skuteczność leczenia kamicy nawrotowej z powodu kamieni zbudowanych z wapnia, 2 doniesienia naukowe oceniające metody prewencyjne zakażeń bakteryjnych kamieni, oraz 14 doniesień oceniających skuteczność leczenia i zapobiegania kamicy w cystynurii, z czego 4 publikacje (opisy badań prospektywnych: Hayase 1980, Koide 1982, Pak 1986, Barbey 2000) dotyczyły zastosowania tioproniny w nawrotowej kamicy cystynowej. Według autorów przeglądu analizowane wyniki badań sugerują, że tiopronina stanowi bezpieczniejszy substytut d-penicylaminy. W badaniu Hayase 1980 przedstawiono analizę pięciu przypadków pacjentów skutecznie wyleczonych moczowodową irygacją tioproniny po operacjach chirurgicznych, w publikacji Koide 1982 potwierdzono skuteczność stosowania doustnej tioproniny w prewencji kamicy cystynowej, a także poprawę profilu bezpieczeństwa w porównaniu do D-penicylaminy, w badaniu Pak 1986 wykazano 60% remisję formowania się kamieni u pacjentów z cystynurią, natomiast w badaniu Barbey 2000 nie wykazano żadnych istotnych różnic poza zmniejszeniem stężenia cystyny w moczu.

Względem raportu Agencji dotyczącego leku Captimer (AOTM-OT-431-18/2013) z 2013 roku, w którym uwzględniono jedno badanie retrospektywne (Lindell 1995), niniejsza analiza kliniczna nie zmienia wnioskowania.

Największymi ograniczeniami przeprowadzonej analizy klinicznej są: niska jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego, niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności tioproniny w analizowanych wskazaniach, brak szczegółowych wyników dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych (zapobieganie tworzeniu złogów cystynowych w układzie moczowym, zapobieganie kamicy) a także brak możliwości wyszczególnienia danych dla populacji dorosłych i populacji pediatrycznej.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pismem znak PLD.45340.1515.2020.4.AD, w odpowiedzi na pismo Agencji znak OT.4311.9.2020.AKJ.2 otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację preparatu Captimer we wskazaniu: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt jednego opakowania preparatu Captimer tabletki 100 mg, 50 tabletek wynosi 200,59 PLN netto, a Captimer tabletki 250 mg, 100 tabletek – 405,5 PLN netto.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Import docelowy produktu leczniczego Captimer (tioproninum), tabletki á 100 i 250 mg we wskazaniu: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, obustronna kamica nerkowa uwarunkowana genetycznie – dane MZ

Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Postać	Wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań jednostkowych	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
cystynuria	Captimer	Tabletki a 100 mg	50 tabletek	7	424	85 052,52
		Tabletki a 250 mg	100 tabletek	7	104	42 172,00
nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa		Tabletki a 100 mg	50 tabletek	5	72	14 441,76
		Tabletki a 250 mg	100 tabletek	8	58	23 519,00
kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie		-	-	-	-	-
RAZEM		Tabletki a 100 mg	50 tabletek	12	496	99 494,26
	Tabletki a 250 mg	100 tabletek	15	162	65 691,00	

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Captimer udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji, leki, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej.

Tabela 13. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Captimer, tabletki 100 mg	200,59	218,10	3,20	214,90

Produkt	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Captimer tabletki 250 mg	405,50	428,14	3,20	424,94

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
*jako cenę hurtową brutto leku przyjęto cenę wynajmującą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania średniej liczby opakowań oraz ich koszt dla płatnika publicznego produktu Captimer przypadającą na pacjenta na podstawie danych za lata 2016-2020 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia.

Tabela 14. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta w latach 2016-2020 roku na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz ich koszt dla płatnika publicznego

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta	Roczna liczba opakowań przypadająca na pacjenta			Średni koszt roczny [zł] (min-max)
				Min.	średnia	Max.	
Captimer, Tabletki 100 mg	12	496	41,33	3,60	8,57	12,11	1 719,06 (722,12 – 2 429,14)
Captimer Tabletki 250 mg	15	162	10,80	1,45	2,51	3,71	1 017,81 (587,98 – 1 504,41)

Ze względu na to, że Captimer stosowany jest w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu Captimer w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ, danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to maksymalnie kilkadziesiąt osób w ciągu roku.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 01.06.2020 r. (znak: PLD.45340.1515.2020.1.AD, data wpływu do AOTMiT: 03.01.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i á 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa i kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie.

W dn. 28.07.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 28.07.2020 r. (znak: PLD.45340.1515.2020.3.AD) zawierające informacje odnośnie liczby wydanych zgód na refundację i łącznej kwoty zgód na refundację produktu leczniczego Captimer w latach 2016-2020, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 17.06.2020 r. (znak: OT.4311.9.2020.AKJ.2).

Problem zdrowotny

Cystynuria (ICD10: E72.0) to wrodzona choroba dziedziczona jako cecha autosomalna recesywna, spowodowana defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny i dwuzasadowych aminokwasów. Występuje stosunkowo rzadko, szacuje się, że ok. 1% wszystkich kamieni nerkowych u osób dorosłych i 6% u dzieci to kamienie cystynowe. Cystynurię należy wykluczyć u wszystkich chorych z kamicią nerkową. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania fizykalnego, wykrycia charakterystycznych kamieni cystynowych i badaniu obecności cysteiny w moczu. Leczenie wymaga wielokierunkowego podejścia, aby zapobiegać formowaniu lub powiększaniu się kamieni: wysokie nawodnienie i alkalizacja moczu poprawia rozpuszczalność cystyny w moczu oraz zastosowanie preparatów farmakologicznych, aby obniżyć poziom wolnej cystyny w moczu.

Kamica nerkowa i moczowodowa (ICD-10 N20.2) to powstawanie w przewodach moczowych nierozpuszczalnego złożu o stałej konsystencji, z którego powstaje kamień nerkowy. Kamienie nerkowe zwykle tworzą się w nerkach i w większości przypadków zstępują do moczowodów. U podstawy rozwoju kamicy nerkowej i moczowodowej leży wytrącanie się złożów w przewodach moczowych, najczęściej spowodowane współistnieniem wielu czynników m.in. takich jak: błędy dietetyczne, zastój moczu, zakażenie układu moczowego oraz uwarunkowania metaboliczne i środowiskowe. Do badań diagnostycznych należą badania obrazowe i badania różnicujące przyczynę. Do leczenia zalicza się doraźne zniesienie słabszego lub silnego bólu, leczenie przyczyn kamicy oraz działania zapobiegające lub osłabiające/opóźniające objawy.

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie nie posiada odrębnego kodu ICD-10, może być różnie oznaczana w zależności od etiologii. W przebiegu wielu chorób uwarunkowanych genetycznie może dojść do krystalizowania się substancji odpowiedzialnych za tworzenie się kamieni nerkowych. Występowanie kamieni nerkowych w populacji ogólnej jest bardzo zróżnicowane ze względu na położenie geograficzne. W Polsce zachorowalność roczna wynosi 1-3%, a chorobowość 7-9%. Obecność złożeń wykrywa się także u 7-8% pacjentów, u których wykonywano diagnostykę z powodu innego wskazania. Czynniki genetyczne są uważane za przyczynę kamicy w ok. połowie przypadków. U podstaw kamicy nerkowej uwarunkowanej genetycznie leżą (najczęściej) zaburzenia poligenowe oraz (o wiele rzadziej) – monogenowe. Obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i rokowanie są takie same jak dla kamicy nawrotowej.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie prezentowane rekomendacje podkreślają rolę wysokiej podaży płynów i alkalizacji moczu jako podstawowej metody prewencyjnej w powstawaniu kamieni nerkowych i moczowodowych różnego typu oraz podanie leków wiążących lub zmieniających rozpuszczalność substancji tworzących kamienie. Większość zaleca również stosowanie diety niskobiałkowej i niskosodowej. W przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny lub d-penicylaminy (amerykańskie AUA 2019, kanadyjskie CUA 2016, europejskie EAU 2020), jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2016). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2016), ewentualnie w 2 linii (EAU 2020).

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne instytucji zagranicznych i międzynarodowych, oprócz możliwości stosowania tioproniny u pacjentów z kamieniami cystynowymi, wskazują także na możliwość stosowania innych substancji takich jak penicylamina (AUA, CUA) oraz kaptopril (EAU). Biorąc jednak pod uwagę, iż technologie te są powszechnie dostępne oraz przystępne cenowo, najprawdopodobniej w analizowanym przypadku są nieskuteczne lub istnieją

przeciwwskazania do ich zastosowania. Zatem alternatywną technologią medyczną będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. zwiększona podaż płynów oraz stosowanie preparatów alkalinizujących moczu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Captimer, zawierającego tioproninę, uwzględniono wyniki 3 badań pierwotnych (Maliackal 2019, Prot-Bertoye 2019, Modersitzki 2020).

W badaniu Maliackal 2019 wykazano, że przyjmowanie leków tiolowych wiążących cystynę (m.in. tioproninę) w dawce 1 g/d, w porównaniu do braku leczenia (dawka 0 g/d), u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica średnich (MD): 169,5 mg/L; $p < 0,009$), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg; $p = 0,039$). W badaniu Modersitzki, 2020 dotyczącym oceny jakości życia wykazano, iż pacjenci leczeni tioproniną wykazywali znacznie lepszą ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem, niż pacjenci nieotrzymujący tioproniny we wszystkich domenach kwestionariusza WISQOL ($p < 0,001$) i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną ($p < 0,001$). Badanie Prot-Bertoye 2019 wykazało, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejsza ryzyka nawrotu kamicy cystynowej, lub prewencyjnego zmniejszenia objętości kryształów cystynowych.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu Prot-Bertoye 2019 porównanie tioproniny z d-penicylaminą oraz tioproniny z terapią alkalinizującą wykazało IS różnice zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Różnice IS na korzyść tioproniny dotyczyły występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (TRP vs D-PEN) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (TRP vs AT), natomiast IS różnice na niekorzyść tioproniny dotyczyły występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (TRP vs D-PEN) oraz występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (TRP vs AT).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonych przeszukiwań w zasobach internetowych, nie odnaleziono żadnych rekomendacji dla leku Captimer. Jednakże znaleziono pediatryczny kanadyjski raport CADTH z 2017 roku, który wykazał, że nie istnieje żadna literatura dotycząca klinicznej lub ekonomicznej efektywności stosowania tioproniny w zapobieganiu tworzenia się kamieni nerkowych u dzieci i młodzieży, u których zdiagnozowano cystynurię. Ze względu na brak rekomendacji dla leku Captimer, przeprowadzono wyszukiwania dla leków Acadione oraz Thiola, które zawierają tę samą substancję czynną. W wyniku przeszukiwań w zasobach sieci, znaleziono francuskie rekomendacje HAS z 2014 i 2016 roku, które opowiadają się za refundacją 65% tioproniny (Acadione). Są to jedyne rekomendacje, które informują o wysokości refundacji/poziomu odpłatności dla pacjenta.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Captimer udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej, cena produktu Captimer, tabletki 100 mg, opakowanie 50 szt. wynosi 214,90 PLN, produktu Captimer, tabletki 250 mg, opakowanie 100 szt. wynosi 424,94 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami analityków AOTMiT roczne koszty refundacji produktu leczniczego Captimer, w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą wynieść od 587,98 PLN do 2 429,14 PLN.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji

9. Źródła

Badania wtórne	
Sfoungaristos, 2015	Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2015;16(8):1209-1218. doi:10.1517/14656566.2015.1037740
Badania pierwotne	
Modersitzki, 2020	Modersitzki F., Goldfarb D., Goldstein R., Sur R., Penniston K. (2019). Assessment of health-related quality of life in patients with cystinuria on tiopronin therapy. <i>Urolithiasis.</i> 48. 1-8. 10.1007/s00240-019-01174-6.
Malieckal 2019	Malieckal DA, Modersitzki F, Mara K, Enders FT, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of increasing doses of cystine-binding thiol drugs on cystine capacity in patients with cystinuria. <i>Urolithiasis.</i> 2019;47(6):549-555. doi:10.1007/s00240-019-01128-y
Prot-Bertoye 2019	Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, et al. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. <i>BJU Int.</i> 2019;124(5):849-861. doi:10.1111/bju.14721
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AUA 2019	Pearle M. S. et al. Medical Management of Kidney Stones (2019) https://www.auanet.org/guidelines/kidney-stones-medical-mangement-guideline (data dostępu: 28.07.2020 r.)
CUA 2016	Dion M. et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient – 2016 update <i>Can Urol Assoc J</i> 2016;10(11-12):E347-58. http://dx.doi.org/10.5489/auaj.4218 Published online November 10, 2016.
EAU 2020	Türk C. et al. EAU Urolithiasis Guidelines (2020) https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/ (data dostępu: 28.07.2020 r.)
NICE 2019	NICE Guideline – Renal and ureteric stones: assessment and management (2019) https://www.nice.org.uk/guidance/ng118 (data dostępu: 28.07.2020 r.)
Pozostałe publikacje	
CADTH 2017	Raport z 24.01.2017 r. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RA0889%20Tiopronin%20%20for%20Pediatric%20Cystinuria%20FINAL.pdf (data dostępu 10.08.2020 r.).
HAS 2014	Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Acadione z 23.07.2014 r. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-8421_ACADIONE_RI_Avis%202_CT8421.pdf (data dostępu 10.08.2020 r.).
HAS 2016	Rekomendacja refundacyjna dla produktu leczniczego Acadione z 03.02.2016 r. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14553_ACADIONE_PIS_RI_Avis1_CT14553.pdf (data dostępu 10.08.2020 r.).
Obwieszczenie MZ	Załącznik k do Obwieszczenia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r (data dostępu: 28.07.2020 r.)
Raport Agencji AOTM-OT-431-18/2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Captimer (tiopronina) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
REK 100/2013	Rekomendacja nr 100/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie (nr w BIP 131/2013, 132/2013, 133/2013) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1075 , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1077 , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-133-2013/133-2013-zlc (data dostępu: 28.07.2020 r.)
SRP 161/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie (nr w BIP 131/2013, 132/2013, 133/2013) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1075 , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1077 , http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-133-2013/133-2013-zlc (data dostępu: 28.07.2020 r.)
Ulotka Acadione á 250 mg (Francja)	https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/ACADIONE-250-mg-comprime-drageifie-Arret-de-commercialisation-CAPTIMER-250-mg-comprime-drageifie-Remise-a-disposition (data dostępu: 29/07/2020)
Ulotka Captimer á 100 mg (Niemcy)	https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-100.pdf (data dostępu: 29/07/2020)

Ulotka Captimer
á 250 mg (Niemcy)

<https://www.mit-gesundheit.com/gebrauchsinformationen/GI-captimer-250.pdf>
(data dostępu: 29/07/2020)

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Captimer w cystynurii, nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnie uwarunkowanej genetycznie w bazie Medline (data wyszukiwania: 21.07.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search: (((cystinuri*[MeSH Terms]) OR (cystinuri*[Title/Abstract])) OR ((Nephrolithiasis[MeSH Terms]) OR (Nephrolithiasis[Title/Abstract]))) OR (((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND ((kidney*[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract]))) AND ((((((Tiopronine[Title/Abstract]) OR (Thiopronine[Title/Abstract])) OR (Acadione[Title/Abstract])) OR (Thiola[Title/Abstract])) OR (Captimer[Title/Abstract])) OR (Meprin[Title/Abstract])) OR (Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]))	58
#24	Search: (((cystinuri*[MeSH Terms]) OR (cystinuri*[Title/Abstract])) OR ((Nephrolithiasis[MeSH Terms]) OR (Nephrolithiasis[Title/Abstract]))) OR (((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND ((kidney*[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])))	60,373
#23	Search: (cystinuri*[MeSH Terms]) OR (cystinuri*[Title/Abstract])	1,833
#20	Search: (Nephrolithiasis[MeSH Terms]) OR (Nephrolithiasis[Title/Abstract])	22,618
#19	Search: ((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND ((kidney*[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract]))	48,686
#18	Search: (kidney*[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])	883,244
#17	Search: renal*[Title/Abstract]	593,876
#16	Search: kidney*[Title/Abstract]	487,087
#15	Search: (calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])	956,763
#14	Search: stone*[Title/Abstract]	56,889
#13	Search: calcul*[Title/Abstract]	910,422
#12	Search: Nephrolithiasis[Title/Abstract]	5,78
#11	Search: Nephrolithiasis[MeSH Terms]	20,214
#10	Search: cystinuri*[Title/Abstract]	1,389
#9	Search: cystinuri*[MeSH Terms]	1,473
#8	Search: ((((((Tiopronine[Title/Abstract]) OR (Thiopronine[Title/Abstract])) OR (Acadione[Title/Abstract])) OR (Thiola[Title/Abstract])) OR (Captimer[Title/Abstract])) OR (Meprin[Title/Abstract])) OR (Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]))	798
#7	Search: Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]	335
#6	Search: Meprin[Title/Abstract]	372
#5	Search: Captimer[Title/Abstract]	0
#4	Search: Thiola[Title/Abstract]	54
#3	Search: Acadione[Title/Abstract]	9
#2	Search: Thiopronine[Title/Abstract]	33
#1	Search: Tiopronine[Title/Abstract]	15

Tabela 16 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Captimer w cystynurii, nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnie uwarunkowanej genetycznie w bazie Embase (data wyszukiwania: 21.07.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Exp tiopronin/	1923
2	Thiopronine.ab,kw,ti.	45
3	Thiopronin.ab,kw,ti.	13
4	Acadione.ab,kw,ti.	11
5	Thiola.ab,kw,ti.	38
6	Meprin.ab,kw,ti.	446
7	Mercaptopropionylglycine.ab,kw,ti.	290
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2417
9	Exp cystinuria/	1643
10	"cystinuria*".ab,kw,ti.	1339
11	Exp nephrolithiasis/	31712
12	Nephrolithiasis.ab,kw,ti.	8385
13	"calcul*".ab,kw,ti.	1171748
14	"stone*".ab,kw,ti.	78854
15	13 or 14	1234436
16	Exp kidney/	345980
17	"renal*".ab,kw,ti.	771518
18	"kidney*".ab,kw,ti.	597433
19	16 or 17 or 18	1172394
20	15 and 19	81212
21	11 or 12	33307
22	20 or 21	95692
23	9 or 10	1821
24	22 or 23	96662
25	8 and 24	365

Tabela 17 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Captimer w cystynurii, nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnie uwarunkowanej genetycznie w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 21.07.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Tiopronine):ti,ab,kw	2
#2	(Thiopronine):ti,ab,kw	3
#3	(Acadione):ti,ab,kw	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(Thiola):ti,ab,kw	6
#5	(Meprin):ti,ab,kw	0
#6	(Mercaptopropionylglycine):ti,ab,kw	7
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	17
#8	MeSH descriptor: [Cystinuria] explode all trees	9
#9	(Cystinuri*):ti,ab,kw	27
#10	(Nephrolithiasis):ti,ab,kw	1331
#11	MeSH descriptor: [Nephrolithiasis] explode all trees	708
#12	#8 or #9 or #10 or #11	1739
#13	(calcul*):ti,ab,kw	63656
#14	(stone*):ti,ab,kw	5059
#15	#13 or #14	66816
#16	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	3856
#17	(kidney*):ti,ab,kw	49444
#18	renal*	67313
#19	#16 or #17 or #18	84438
#20	#15 and #19	7672
#21	#8 or #9	27
#22	#10 or #11 or #20	8038
#23	#21 or #22	8056
#24	#23 and #7	4

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Captimer w analizowanych wskazaniach

