



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Thiola (tiopronina) we wskazaniach:
cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa
i moczowodowa, kamica nerkowa
obustronna uwarunkowana genetycznie**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.19.2023

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.9.2020)

Data ukończenia: 2 listopada 2023 r.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AHA	kwas acetohydroksamowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUA	American Urological Association
CBTDs	leki tiolowe wiążące cystynę (ang. cystine-binding thiol drugs)
CUA	Canadian Urological Association
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. European Association of Urology)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERKNET	European Rare Kidney Disease Reference Network
ESWL	litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
ICD10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RTA	kwacica cewek nerkowych dalszych (ang. renal tubular acidosis)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SE	wydarzenia związane z kamieniami (ang. stone events)
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
UCE	wydalanie cystyny z moczem (ang. urinary cystine excretion)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi
ZUM	zakażenia układu moczowego

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: (nie dotyczy).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	9
2. Rekomendacje kliniczne	10
3. Wskazanie dowodów naukowych	15
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
3.2. Opis badań włączonych do analizy	15
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
3.4. Ograniczenia badań i analizy	18
4. Opinie ekspertów klinicznych	19
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	23
6. Podsumowanie	25
7. Źródła	28
8. Załączniki	29
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	29
8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Thiola (tiopronina) w analizowanych wskazaniach	32

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) oraz 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.9.2020.

Zlecenie dotyczy produktu leczniczego Thiola (tiopronina), tabletki 250 mg, opakowanie á 100 tabletek.

Upřednio, ocenianym lekiem z substancją czynną: tiopronina był produkt leczniczy Captimer. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Captimer (tiopronina), tabletki á 100 mg i 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie: w 2020 r. (SRP 57/2020¹, RPA 57/2020²) oraz w 2013 r. (SRP 161/2013³, REK 100/2013⁴).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego.

Cystynuria

Definicja

Cystynuria (ICD10: E72.0 – zaburzenia transportu aminokwasów, w tym cystynuria) 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 2021, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

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. Natomiast zgodnie z danymi z Raportu POLtube 2021, pacjentów pediatrycznych było 70 (stan na 30.12.2021 r.).

źródło: orpha.net (dostęp: 24.10.2023 r.), Tkaczyk 2017, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020, POLtube 2021

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem Agencja nie otrzymała danych NFZ dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: E72.0.

Etiologia i patogenez

Dziedziczny się jako cecha autosomalna recesywna w następstwie mutacji genu SLC3A1 na chromosomie 2p16.3 lub genu SLC7A9 na chromosomie 19q13.1. 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

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/148/SRP/U_33_251_17082020_s_57_Captimer.pdf (data dostępu: 23.10.2023 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/148/REK/21_08_2020_rekomendacja_nr_57_Captimer.pdf (data dostępu: 23.10.2023 r.)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/133/SRP/U_22_384_130805_stanowisko_161_Captimer_cystynuri_a.pdf (dostęp dnia: 23.10.2023 r.)

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/133/REK/RP_100_2013_Captimer.pdf (dostęp dnia: 23.10.2023 r.)

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: 24.10.2023 r.), Szczeklik 2021

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: 24.10.2023 r.), Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Diagnostyka

Cystynurię należy wykluczyć u wszystkich chorych z kamcią nerkową. Wykrycie jej jest możliwe na podstawie badania chemicznego złoju wydalonego z dróg moczowych, stwierdzenia typowej krystalurii w osadzie oziębionego i zakwaszonego moczu lub zwiększonego wydalania cystyny z moczem (> 315 mg/g kreatyniny). Szybkim badaniem przesiewowym jest test z nitroprusydkiem sodu (wynik dodatni przy stężeniu cystyny > 75 mg/g kreatyniny). Rozpoznanie można potwierdzić przez oznaczenie ilościowego składu aminokwasów wydalanych w moczu dobowym.

źródło: Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020, Szczeklik 2021

Rokowanie

Rokowanie w cystynurii jest pomyślne, jeżeli odpowiednio wcześniej 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 kamcią 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.4311.9.2020

Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa

Definicja

Kamica nerkowa i moczowodowa (ICD10: N20.2 – kamica nerki z kamcią moczowodu)

źródło: Szczeklik 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Epidemiologia

Kamica nerkowa jest powszechnym w populacji światowej stanem klinicznym występującym zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się. Roczna zachorowalność na objawową kamieć nerkową wynosi 1-3%. 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 i 50-60 lat.

źródło: Szczeklik 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem Agencja nie otrzymała danych NFZ dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N20.2.

Etiologia i patogenez

U podstawy rozwoju kamicy nerkowej i moczowodowej leży wytrącanie się złoży 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 złoży 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;
- niskie pH (złogi cystynowe i moczanowe);
- wysokie pH (złogi zawierające fosforan magnezowo-amonowy);
- ZUM;
- 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 wydalane z moczem. Niekiedy osiągają znaczne rozmiary, wypełniają całą miedniczkę nerkową i kielichy (kamienie odlewowe) i prowadzą do uszkodzenia nerki.

źródło: Szczeklik 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

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, błądź powłok i poty, niepokój ruchowy, 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 krwiomocz.

źródło: Szczeklik 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

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 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Rokowanie

Rokowanie jest na ogół bardzo dobre, ale zależy od etiologii. W niektórych przypadkach (genetyczne defekty enzymatyczne, zaawansowana nadczynność przytarczyc, choroby ziarniakowe, powikłania kamicy – urosepsa, wodonercze i roponercze) może być poważne. Niektóre postaci hiperoksalurii mogą wymagać jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby w celu definitywnego skorygowania błędów metabolicznych i zahamowania powstawania złogów. 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 złogiem (lub złogami) 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 2021, Song 2020, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Definicja

Kamica nerkowa (ICD-10: N20.0 – kamica nerki) 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 2021, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem Agencja nie otrzymała danych NFZ dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N20.0.

Etiologia i patogenez

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;
- 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 2021, Raport Nr: AOTM OT.4311.9.2020

Obraz kliniczny, diagnostyka i rokowanie

Obraz kliniczny, diagnostyka i rokowanie są takie same jak w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej.

źródło: Szczeklik 2021, Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2213.2023.1.KB z dnia 21.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie.

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r., w ramach importu docelowego, wydano 32 zgody na refundację łącznie 241 opakowań produktu leczniczego Thiola (tiopronina). Zgody dotyczyły 14 pacjentów.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena sprzedaży produktu leczniczego Thiola (tiopronina) wynosi 13 756,22 zł za 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.).

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 3.10.2023 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. Ponadto, wytycznych klinicznych szukano także w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych. (data wyszukiwania: 16.10.2023 r.). Analitycy Agencji odnaleźli wytyczne ERKNet eUROGEN 2020 oraz Eisner 2020. Uwzględniono wytyczne opublikowane po 2020 roku, czyli po dacie opracowania raportu dla leku Captimer w identycznych wskazaniach (AOTM OT.4311.9.2020).

Odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania wytyczne 6 instytucji zagranicznych i międzynarodowych.

Wszystkie włączone 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 odnalezionych wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny (EAU 2023, AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020) lub d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020). Zaleca się stosowanie alfa-blokerów w usuwaniu kamieni mniejszych niż 5 mm (EAU 2023) oraz mniejszych niż 10 mm (NICE 2019). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2022), jedynie można rozważyć zastosowanie go w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cystynurią lub leczeniu dzieci, które nie mogą przyjmować tioproniny ze względu na wielkość kapsułki (Eisner 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2023 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące kamicy moczowej</u></p> <p>Wykazano wielokrotnie, że istnieje związek pomiędzy zwiększonym spożyciem płynów a tworzeniem się kamieni. Zaleca się więc zwiększone spożycie wody w celu zmniejszenia ryzyka nawrotowej kamicy (poziom dowodów: 1a).</p> <p>W leczeniu ataku kolki nerkowej zaleca się NLPZ jako leki pierwszego rzutu (poziom dowodów 1b, rekomendacja: silna) oraz opiody jako opcja drugiego rzutu (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).</p> <p>Do metod wspomagania naturalnego usuwania kamieni stosowanych w zależności od rozmiaru i lokalizacji kamieni należą: leczenie farmakologiczne (poziom dowodów 1a-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).</p> <p><u>Leczenie kamicy cystynowej</u></p> <p>Należy zwiększyć spożycie płynów tak, by objętość dobowa moczu przekraczała 3 litry (w celu rozcieńczenia cysteiny) (poziom dowodów 3, rekomendacja: silna).</p> <p>Zaleca się stosowanie alkalicznych cytrynianów 3-10 mmol dwa/trzy razy dziennie w celu osiągnięcia pH > 7.5 (poziom dowodów 3; rekomendacja silna). Zaleca się instruowanie pacjentów o konieczności sprawdzania pH moczu (wskazane</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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).</p> <p>Można stosować tioproninę w dawce 250–2000 mg/dobę w celu ograniczenia tworzenia się kamieni u pacjentów z wydalaniem cystyny > 3 mmol/dobę lub gdy inne metody są niewystarczające (poziom dowodów 3; rekomendacja silna).</p> <p>Tiopronina jest obecnie najlepszym wyborem w celu redukcji cystyny. Jednakże działania niepożądane często prowadzą do zakończenia leczenia, na przykład w przypadku rozwoju zespołu nerczycowego lub braku przestrzegania zaleceń lekarskich, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu.</p> <p>Tioproninę zaleca się przy stężeniu cystyny > 3,0 mmol/dobę (720 mg/dobę) lub w przypadku nawracającego tworzenia się kamieni, u pacjentów z wydalaniem cystyny > 3 mmol/dobę lub gdy inne metody są niewystarczające (poziom dowodów 3; rekomendacja silna).</p> <p>Jako opcję leczenia kamieni <5 mm zaleca się alfa-blokery (poziom dowodów:1a; rekomendacja silna).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></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><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>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>
ERKNet eUROGEN 2020	<p>Wytyczne dotyczące cystynurii</p> <p>U pacjentów z cysyturią sugeruje się wykonanie badań genetycznych w celu potwierdzenia diagnozy i klasyfikacji choroby.</p> <p>Rozpoznanie cystynurii może być przeprowadzone na podstawie analizy kamieni nerkowych, obserwacji kryształów cystyny w osadzie moczu lub przez wykrycie nieprawidłowego wydalania cystyny i aminokwasów dwuzasadowych z moczem. W ramach diagnostyki wykonuje się również analizę składu kamieni za pomocą spektroskopii w podczerwieni i dyfrakcji rentgenowskiej (najwyższy stopień pewności). Rozpoznanie cystynurii potwierdza się pomiarem poziomu cystyny i aminokwasów (ornityna, lizyna i arginina) w 24-godzinnych próbach moczu lub w próbce punktowej moczu.</p> <p>U dzieci i dorosłych jako diagnostykę obrazową pierwszego rzutu należy zastosować badanie USG. Badanie CT bez kontrastu należy wykorzystać jako metodę drugiego rzutu.</p> <p>NLPZ powinny być pierwszym wyborem w leczeniu kolki nerkowej w przypadku braku przeciwwskazań. Pacjenci z dysfunkcjami nerek powinni mieć wykonane odbarczanie nerek (ze stentem lub nefrostomią).</p> <p>Pacjenci z cysyturią bez zakażeń i dysfunkcji nerek mogą pozostać pod obserwacją w okresie do 4 tyg. W przypadku nieustającego bólu, uszkodzenia nerek oraz braku poprawy należy rozpocząć natychmiastowe leczenie.</p> <p>Tiopronina i D-penicylamina są skutecznymi lekami zmniejszającymi poziom wolnej cystyny w moczu. W wytycznych wskazano, iż częstość występowania działań niepożądanych jest podobna w przypadku stosowania tioproniny i D-penicylaminy. Sugerowana dawka tioproniny wynosi od 15 do 40 mg/kg/d w 3 dawkach, a w przypadku D-penicylaminy około 20-30 mg/kg/d w 4 dawkach.</p> <p>Metody chirurgiczne usuwania kamieni to ESWL, uretroskopia (URS) i przezskórna nefrolitomia. Kamienie nerkowe <20mm powinny być usuwane za pomocą URS by uniknąć możliwości urazów związanych z PCLN.</p> <p>Pacjenci z cysyturią powinni przyjmować odpowiednią ilość płynów by utrzymać stężenie cystyny <250 mg/l (1mmol/l). Przyjmuje się, że osoba dorosła powinna wydalac mocz w objętości 3 l/dobę. U dzieci objętość ta powinna być większa niż 2 l.</p> <p>Zaleca się redukcję spożycia sodu od 1-1,5 mEq/kg oraz redukcję spożycia metioniny w celu mniejszej produkcji cystyny. Cytrynian potasu (60 do 80 mEq/d) jest preferowany jako czynnik alkalizujący i stosowany do momentu osiągnięcia wartości pH moczu (7,5- 8,0) w każdej próbce moczu w ciągu doby.</p> <p>Leczenie zachowawcze opiera się na odpowiednim nawodnieniu, diecie, alkalizacji oraz z dodatkiem pochodnych tiolowych (w przypadkach opornych na leczenie). Pacjenci leczeni pochodnymi tiolu powinni być poddani monitorowaniu liczby krwinek oraz ilości białka w wydalonym moczu.</p> <p>Wszyscy pacjenci z cysyturią powinni monitorować poziom pH moczu by znajdował się w wartościach 7,5-8.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów</u></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>
Eisner 2020	<p>Leczenie pacjentów z cystynową kamica nerkowa</p> <p>Diagnostyka (potwierdzenie co najmniej jednego z objawów):</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • analiza składu kamienia za pomocą krystalografii rentgenowskiej lub spektroskopii w podczerwieni; • obecność kryształów w osadzie moczu w badaniu mikroskopijnym; • wydalanie cystyny z moczem większe niż 75 mg/l (badanie za pomocą testu przesiewowego). Następnie zalecane jest wykonanie testów ilościowych, takich jak 24-godzinny pomiar cystyny w moczu lub badanie w losowej próbce wydalania cystyny, ornityny, argininy i lizyny z moczem; <p>W badaniach obrazowych stosuje się USG lub badanie CT bez kontrastu (Norma, siła dowodów: opinia eksperta). Sugeruje się zwiększenie ilości przyjmowanych płynów tak, by minimalna ilość wydalanego moczu wynosiła 3,0 l/dobę (w celu zmniejszenia stężenia cystyny w moczu). Zaleca się zmniejszone spożycie sodu w ciągu dnia (<2500mg) oraz ograniczenie spożycia białka (Norma, siła dowodów:C).</p> <p>Dla pacjentów z nawracającą kamicą cystynową zaleca się terapię alkaliczną moczu tak, by wartości pH wynosiły 7,0-7,5 (Norma, siła dowodów: C).</p> <p>Pacjentom z nawracającą kamicą, u których nie powiodło się leczenie płynami, dietą oraz alkalicznością moczu zaleca się stosowanie CBTDs (leki tiolowe wiążące cystynę, ang. cystine-binding thiol drugs). Dwie najczęściej stosowane CBTDs to alfamerkaptopropionylglicyna (tiopronina) i D-penicylamina (Norma, siła dowodów:C). Oba leki zmniejszają poziom wolnej cystyny w moczu i zmniejszają ryzyko nawrotu kamicy cystynowej. Ponadto tiopronina wykazuje mniej działań niepożądanych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania kaptoprylu u pacjentów z cystynurią. Kaptopryl (0,3–1,5 mg/kg/dobę) może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cystynurią lub u dzieci, które nie mogą stosować doustnie tioproniny ze względu na rozmiar kapsułki.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> <i>Jakość dowodów oceniano za pomocą skali GRADE: A: wysoka; B: umiarkowana; C: niska; D: bardzo niska.</i></p>
AUA 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące kamicy cystynowej</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). U pacjentów z podejrzeniem nadczynności przytarczyc zaleca się oznaczenie parathormonu w surowicy (Zasada kliniczna). Należy wykonać badania obrazowe w celu ilościowego określenia obciążenia kamieniami (Zasada kliniczna). U pacjentów z wysokim ryzykiem kamicy (po raz pierwszy/nawrotowej) zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań metabolicznych (Standard, siła dowodów: poziom B). Nie powinno się wykonywać testu szybkiego obciążenia wapniem w celu rozróżnienia hiperkalciurii (Zalecenie; siła dowodu: poziom C).</p> <p>W szczególnych przypadkach pacjentów po pierwszym ataku kamicy lub z wysokim ryzykiem nawrotów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych testów metabolicznych (Standard; siła dowodów: poziom B).</p> <p>Pacjentom z kamieniami cystynowymi powinno się doradzać zwiększenie spożycia płynów (co najmniej 2,5 l dziennie), ograniczenie spożycia sodu i białka, zwiększenie spożycia owoców i warzyw.</p> <p><u>Standardowe leczenie pacjentów z kamieniami cystynowymi (Standard, siła dowodów: poziom B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazydowe leki moczopędne (pacjenci z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem kamicy wapniowej lub niskim lub umiarkowanie niskim poziomem cytrynianu w moczu); • cytrynian potasu (pacjenci po przebytej kamicy wapniowej i z niskim lub umiarkowanym poziomem cytrynianu w moczu); • allopurinol (pacjenci po przebytej kamicy szczawianowo- wapniowej z hiperurykozią i prawidłowym wapniem w moczu); • tiazydowe leki moczopędne lub /i cytryniany potasu (pacjenci z przebytą kamicą wapniową, u których nie wykryto zaburzeń metabolicznych lub zostały one usunięte, a problem zatrzymywania kamieni nadal występuje). <p>Eksperti wskazują na możliwości leczenia za pomocą leków tiolowych wiążących cystynę, takich jak alfa-merkaptopropionylglicyna (tiopronina) lub ewentualnie d-penicylamina (dużo skutków ubocznych), gdy pacjenci nie reagują na zmiany diety i alkaliczność moczu lub mają duże nawracające obciążenia kamieniami; nie zaleca się stosowania kaptoprylu (Opinie ekspertów).</p> <p>Lekarze mogą podawać kwas acetohydroksamowy (AHA) pacjentom z resztkowymi lub nawracającymi kamieniami struwitowymi dopiero po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego. (Opcjonalne; siła dowodu, stopień B).</p> <p>Pacjenci poddawani leczeniu farmakologicznemu powinni regularnie poddawać się badaniom okresowym w celu oceny działań niepożądanych (Standard; poziom dowodów: A). W miarę dostępności należy wykonać powtórny analizę kamienia, zwłaszcza u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (Opinia eksperta).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów</u> <i>Poziom A (dobrze zaprojektowane badania RCTs lub wyjątkowo mocne badania obserwacyjne). Poziom B (badania RCTs z błędami w procedurze/ogólnymi lub ogólnie mocne badania obserwacyjne). Poziom C (badania obserwacyjne, które są niespójne, mają małą liczbę obserwacji lub inne błędy wpływające na interpretację danych).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>System nomenklatury AUA wyraźnie łączy rodzaj oświadczenia z siłą materiału dowodowego i oceną panelu dotyczącą równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami. Normy (standardy) 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 poziomu 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.</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące kamicy moczowej</p> <p>Przy podejrzeniu kolki nerkowej należy wykonać pilne obrazowanie (USG lub TK z niską dawką/bez kontrastu). Dla złagodzenia bólu podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol w postaci doustnej lub opioidy w przypadku braku ustępowania bólu po podaniu NLPZ oraz doustnego paracetamolu. Nie należy podawać leków przeciwskurczowych u dzieci/dorosłych z podejrzeniem kolki nerkowej.</p> <p>Można rozważyć podanie alfa-blokerów u dorosłych, dzieci i młodzieży z kamieniami w dystalnym moczowodzie mniejszymi niż 10 mm.</p> <p>Metody wspomagające usuwanie kamieni to leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne, w tym litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (ESWL), ureteroskopia i przeszródna nefrolitotomia.</p> <p>Jako działania prewencyjne zalecane jest wysokie spożycie wody (2,5 – 3 l dziennie/ dorośli; 1-2 l dziennie/dzieci i młodzież), 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>Poza zmianą nawyków żywieniowych i stylu życia, w wytycznych zaleca się rozważenie podawania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazydów u dorosłych pacjentów z nawrotami kamicy głównie (> 50%) szczawianów wapnia i hiperkalcurią, wraz z ograniczeniem spożycia sodu do max 6 g/d; • cytrynianu potasu u dorosłych z nawrotami kamieni, które składają się głównie (ponad 50%) ze szczawianu wapnia; • cytrynianu potasu u dzieci i młodzieży z nawrotami kamieni składających się głównie z (ponad 50%) szczawianu wapnia oraz z hiperkalcurią lub hipocytraturią. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów</i> <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>CUA 2022 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące kamicy moczowej</p> <p>Zaleca się wykonanie podstawowych przesiewowych badań metabolicznych (badanie moczu z posiewem/bez posiewu, stężenie sodu, potasu i wodorowęglanów w surowicy, wapń, kreatynina i analiza kamieni) 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 (wiarygodność dowodu 3, zalecenie stopnia C). W miarę możliwości należy pozyskać kamienie do analizy ich składu (wiarygodność dowodu 3, zalecenie stopnia C).</p> <p><u>Zalecenia dietetyczne:</u></p> <p>Zaleca się skorzystanie z konsultacji dietetyka (wiarygodność dowodu 3, zalecenie stopnia C) oraz przyjmowanie ilości płynów skutkującej wydalaniem 2,5 l moczu dziennie (wiarygodność dowodu 2, zalecenie stopnia B).</p> <p>Pacjenci z nawracającą kamicą wapniową lub moczową powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczyć spożycie białka zwierzęcego i unikać pokarmów bogatych w puryny (wiarygodność dowodów 2–3, zalecenie stopnia C); • nie przekraczać suplementacji witaminy C w ilości większej niż 1 000 mg na dobę ze względu na związane z tym ryzyko hiperoksalurii i kamicy nerkowej (wiarygodność dowodów 2–3, zalecenie stopnia C); • ograniczyć spożycie sodu do 1 500 mg na dobę, nie przekraczając 2 300 mg na dobę (wiarygodność dowodów 1–2, zalecenie stopnia B); • spożywać wapń w diecie w ilości 1 000–1 200 mg/dobę (wiarygodność dowodów 3, zalecenie stopnia C); • monitorować poziom wit. D i hiperkalcirii (w przypadku osób tworzących kamienie wapniowe z niedoborem witaminy D) odpowiednio jest uzupełnienie; jednak monitorowanie (wiarygodność dowodów 2–3, zalecenie stopnia C). <p>Choroba kamicowa silnie koreluje z otyłością, cukrzycą i zespołem metabolicznym; Należy poinformować pacjentów, że właściwe leczenie tych schorzeń może zmniejszyć ryzyko występowania kamicy (poziom dowodów 2–3, zalecenie stopnia D). Ponadto dieta bogata w błonnik, owoce i warzywa może chronić przed tworzeniem się kamieni (wiarygodność dowodów 2–3, zalecenie stopnia C).</p> <p><u>Kamica szczawianowo-wapniowa lub mieszana kamienica szczawianowo-fosforanowo-wapniowa</u></p> <p>Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają ryzyko nawrotów wapnia w moczu i kamieni u pacjentów z kamicą wapniową (wiarygodność dowodu 1–3, zalecenie stopnia A–B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Cytryniany alkaliczne są skuteczne w rosnącym poziomie cytrynianu w moczu i zmniejszają nawroty kamicy (wiarygodność dowodu 1–3, zalecenie stopnia A–B). Allopurinol skutecznie zmniejsza nawroty kamieni u pacjentów z hiperurykemią, ale nie przynosi efektów u pacjentów z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy (wiarygodność dowodu 1–2, zalecenie stopnia B). Leczenie empiryczne za pomocą diuretyków tiazydowych i (lub) cytrynianami alkalicznymi zmniejsza nawroty kamieni u osób z aktywną kamicią wapniową, u których parametry metaboliczne są prawidłowe (wiarygodność dowodu 1–3, zalecenie stopnia B).</p> <p>Pacjentom obarczonym 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 dietę niskobiałkową, niskosodową, bogatą w owoce i warzywa (wiarygodność dowodu 2-3, zalecenie stopnia C).</p> <p><u>Kamica moczanowa</u></p> <p>U pacjentów z kamicią moczanową leczeniem pierwszego rzutu jest alkalizacja moczu do pH 6,5. Można stosować allopurinol można jako terapię wspomagającą u pacjentów z hiperurykemią lub hiperurykozią (wiarygodność dowodów 1–3, zalecenie stopnia B).</p> <p><u>Czysta kamica fosforanowo-wapniowa</u></p> <p>U pacjentów z całkowitą/niecałkowitą kwasicią nerkowych kanalików dystalnych (dRTA) zaleca się leczenie cytrynianami alkalicznymi (wiarygodność dowodów 2–3, zalecenie stopnia C).</p> <p><u>Kamica cystynowa</u></p> <p>Pacjentom z cystynurią zaleca się zwiększone spożycie płynów – takie, aby zachować wydalanie moczu na poziomie co najmniej 3 l dziennie, dietę 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 tiol: penicylamina 1-2 g/d, z kontrolą znacznych skutków ubocznych lub tiopronina 800-1 200 mg/d. Jeśli jest to możliwe, należy priorytetowo traktować tioproninę ze względu na lepszy profil działań niepożądanych (osłabienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypka, bóle stawów i zmiany stanu psychicznego) w porównaniu z penicylamina. Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (wiarygodność dowodu 3-4, zalecenie stopnia C).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></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><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – wysokiej jakości dowody naukowe B – umiarkowanej jakości C – niskiej jakości D – bardzo niskiej jakości</p>

ERKNET – European Rare Kidney Disease Reference Network, CBTDs – leki tiolowe wiążące cystynę (ang.cystine-binding thiol drugs)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16.10.2023 r., a jako datę odjęcia dla wyszukiwania przyjęto 21.07.2020 r. (raport OT.4311.9.2020).

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano 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 dwie osoby.

Kryteria włączenia publikacji do analizy, analogiczne do zastosowanych w ramach wcześniejszego opracowania OT.4311.9.2020, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
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
Komparator	nie ograniczano	nie ograniczano
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: • 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	• publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • <u>badania opublikowane po 20.07.2020 r.</u>	• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego przeglądu badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia i opublikowane po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku (raport OT.4311.9.2020):

- Ripa 2023 – przegląd systematyczny dotyczący leczenia chirurgicznego i farmakologicznego leczenia pacjentów pediatrycznych z cystynurią;
- Melessen 2020 – przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu dodatkowej farmakoterapii, poza stosowaniem odpowiedniego nawodnienia, zaleceń dietetycznych i alkalizacji moczu, jako metafilaktyki u chorych na cystynurię.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Skrótowa charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego opracowania

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ból neuropatyczny		
<p>Ripa 2023</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p>Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus oraz Web of database. Przeszukano także dane bibliograficzne odnalezionych publikacji. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych od 2000 r. Włączano jedynie publikacje w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci pediatryczni (< 16 r.ż.) z cystynurią;</p> <p>I: leczenie chirurgiczne lub farmakologiczne;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: punkty końcowe związane ze skutecznością</p> <p>S: publikacje w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały: przeglądy, opisy przypadków oraz badania dotyczące zwierząt i wyników laboratoryjnych.</p>	<p>Do przeglądu włączono 12 badań. Spośród nich 3 badania dotyczyły farmakoterapii, w tym jedno (Tekin 2001, N=18), w którym oceniano tioproninę (stosowaną w skojarzeniu z cytrynianem potasu).</p> <p>We włączonych badaniach uczestniczyło ogółem 979 pacjentów, średni wiek wyniósł 6,75 lat.</p> <p>W badaniu Tekin 2001 porównano grupę 18 chorych z udokumentowaną kamicą cystynową (mediana wieku: 6,5 lat) z grupą 24 zdrowych dzieci. W pierwszej części badania dokonano dokładnej oceny parametrów metabolicznych (badania krwi i moczu).</p> <p>W drugiej części badania oceniano efekt leczenia zachowawczego po usunięciu kamienia (leczeniu chirurgicznym). Podawano płyny w ilości przekraczającej 40 ml/kg masy ciała w ciągu 24 godzin, 1 mEq/kg cytrynianu potasu dziennie (dostosowanego w celu utrzymania pH moczu w zakresie 6,5–7,5) i 10–15 mg/kg a-merkaptopropionylglicyny (tioproniny) na dobę. Spośród 18 dzieci z kamieniami cystynowymi 15 obserwowano przez 15 miesięcy (mediana; zakres: 3-35 mies.).</p> <p>W badaniu nie zaraportowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem a-merkaptopropionylglicyny (tioproniny) lub cytrynianu potasu. Zarówno wydalanie cytrynianu potasu z moczem, jak i pH moczu znacznie wzrosły w okresie obserwacji, a u 66,7% kohorty badanych pacjentów nie występowały żadne kolejne kamienie cystynowe.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Rola profilaktyki medycznej i alkalizacji moczu została szeroko potwierdzona. Terapia tioproniną i cytrynianem potasu skutecznie zmniejsza stężenie cystyny w moczu, zwiększając pH moczu do 6,5–7,5 i poziom cytrynianu w moczu.</p> <p>Jako główne ograniczenia przeprowadzonego przeglądu wskazano: retrospektywny charakter wszystkich włączonych badań, brak homogeniczności między włączonymi badaniami w zakresie diagnostyki i opisu/pomiaru kamieni, a także definiowania kamieni i charakterystyki pacjentów. Zdaniem autorów przeglądu, w przyszłych badaniach te parametry powinny być standaryzowane, a powinny uwzględnić koszty związane ze zdrowiem i jakością życia tych pacjentów.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Ripa 2023 jest włączenie tylko jednego badania, w którym oceniano tioproninę: stosowaną w skojarzeniu z cytrynianem potasu. Ponadto, w badaniu Tekin 2001 uczestniczyło jedynie 18 pacjentów, natomiast cały przegląd systematyczny Ripa 2023 obejmował 979 pacjentów.</p>
<p>Melessen 2020</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p>Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w maju 2019 r.</p> <p>P: pacjenci z cystynurią stosujący dodatkową terapię lekową mającą na celu zapobiegnięcie nawrotom kamieni;</p> <p>I: terapie lekowe;</p> <p>C: nie wskazano;</p> <p>O: nie wskazano;</p> <p>S: oryginalne, recenzowane badania; publikacje w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: opisy przypadków, badania dotyczące leczenia chirurgicznego, badania epidemiologiczne.</p>	<p>Do przeglądu włączono 34 badań, w tym 8 dotyczących oceny tioproniny (Pietrow 2003 (badanie retrospektywne kohortowe, N=26, okr. obs.: 38,2 mies.), Tekin 2001 (badanie prospektywne kohortowe, N=18, okr. obs.: 15 mies.), Lindell 1995 (badanie retrospektywne kohortowe, N=31, okr. obs.: 105,6 mies.), Martensson 1990 (badanie kohortowe, N=12, okr. obs.: brak danych), Kallistratos 1986 (seria przypadków, badanie retrospektywne, N=25, okr. obs.: 40,8 mies.), Pak 1986 (badanie prospektywne kohortowe, N=66, okr. obs.: 21 mies.), Hautmann 1983 (seria przypadków, badanie retrospektywne, N=42, okr. obs.: brak danych) oraz Hautmann 1977 (seria przypadków, badanie retrospektywne, N=9, okr. obs.: 38,8 mies.)).</p> <p>We włączonych do przeglądu systematycznego Melessen 2020 badaniach uczestniczyło ogółem 797 pacjentów, w tym 229 stosowało tioproninę. Ogółem, we włączonych badaniach 49,9% pacjentów stanowili mężczyźni. Włączone badania zostały opublikowane w latach 1964-2019.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u></p> <p>We włączonych do przeglądu badaniach dawka tioproniny wynosiła od 2 000 mg do 2 500 mg na dobę.</p> <p>W badaniach Hautmann 1983 i Hautmann i 1977 nie opisano żadnych powtórzeń wydarzeń związanych z kamieniami cystynowymi (ang. stone events, SE). Również w badaniu Kallistratos 1986 nie zaraportowano żadnych SE. W badaniu Tekin 2001 brak nawrotu choroby stwierdzono u 67% pacjentów. W jednym badaniu (Martensson 1990) wykazano znacząco obniżone stężenie cysteiny w osoczu, natomiast w Tekin 2001: zmniejszone wydalanie cystyny z moczem (ang. urinary cystine excretion, UCE).</p> <p>Celem badania Pietrow 2003 było uzyskanie stężenia cystyny w moczu <300 mg/l. Sukces zaobserwowano u większości pacjentów, ale u 42% nie udało się utrzymać pożądanego wartości stężenia cystyny w moczu. Jednakże spośród tych 42%, 64% osiągnęło cel na czas. 19% pacjentów nigdy nie odniosło sukcesu terapeutycznego (tj. stężenia cystyny w moczu <300 mg/l) podczas terapii tioproniną.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>Wśród pacjentów leczonych tioproniną, przeciętny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) był znacząco niższy niż 30%. Niemniej jednak w poszczególnych badaniach występowało duże zróżnicowanie pod względem ogólnego odsetka zdarzeń niepożądanych (od 0 do 73% zdarzeń niepożądanych). W poszczególnych badaniach raportowano następujące AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pietrow 2003: objawy trawienne, ból stawów, zmęczenie, utrata pamięci (n=15; 60%); • Lindell 1995: wysypka, białkomocz (n=5; 16%); • Kallistratos 1986: białkomocz, objawy trawienne (n=brak danych); • Pak 1986: wysypka/ skórne AEs, reakcje nadwrażliwości, białkomocz, powikłania nerkowe, nieprawidłowości hematologiczne, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zaburzenia smaku/zapachu, objawy trawienne (n=48; 73%); • Hautmann 1983: wysypka, gorączka, objawy trawienne, zmieniony rytm snu (n=brak danych); • Hautmann 1977: wysypka, gorączka, objawy trawienne (n=brak danych). <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Wszystkie badania wykazały korzystny wpływ farmakoterapii dodanej do nawadniania, alkalizacji i diety ubogiej w metioninę na SE i UCE. Terapia tioproniną spowodowała poprawę w zakresie SE i UCE we wszystkich badaniach (8/8), podobnie w przypadku terapii kaptoprylem (4/4), natomiast w odniesieniu do terapii d-pen poprawę SE i UCE wykazano w 13/14 włączonych badań.</p> <p>Według autorów przeglądu Melessen 2020, na podstawie przeprowadzonego przeglądu nie można wskazać żadnego preferowanego dodatkowego leku zamiast innego, stosowanego w ramach metafilaktyki u pacjentów z cystynurią. Dodatkowo, każdy lek miał możliwe skutki uboczne, zmuszając pacjentów do zaprzestania leczenia. Dlatego ważne jest, aby stosować dawkę, która zmniejsza SE i/lub UCE, nie powodując znaczących skutków ubocznych. Dlatego też wybór dodatkowego leku powinien być dostosowany do każdego pacjenta i uwzględniać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, ważne jest rutynowe monitorowanie pacjentów z cystynurią.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili, iż wśród włączonych do przeglądu badań były jedynie małe badania serii przypadków i badania kohortowe, wskazano też na brak badań RCT. We włączonych do przeglądu badaniach, istniało szerokie spektrum technik obrazowania diagnostycznego i badań przesiewowych, a także istotne różnice w definicjach sukcesu leczenia. Autorzy przeglądu podkreślili dużą heterogeniczność badań, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy.</p> <p>Komentarz analityka Agencji:</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż włączone do przeglądu badania zostały opublikowane w latach 1964-2019. Ponadto, były to badania jednoramienne, w których stosowano różne dawkowanie tioproniny.</p>

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Thiola (tiopronina), przeprowadzono przeszukanie w dniu 24.10.2023 r. następujących stron internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO.

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Thiola (tiopronina).

Z kolei na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęstszych skutków niepożądanych przy stosowaniu tioproniny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu tioproniny wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 048
Zmiany skórne	1 036
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	860
Zaburzenia układu oddechowego	631
Zaburzenia neurologiczne	531
Zaburzenia rytmu serca	398
Zaburzenia układu immunologicznego	363

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Urazy, zatrucia oraz błędy proceduralne	333
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	294
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	287
Zaburzenia naczyniowe	276
Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych i podstawowych	274
Zakażenia i infekcje	132
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	104
Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	99
Zaburzenia psychiczne	99
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	93
Zaburzenia widzenia	67
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	45
Zaburzenia układu rozrodczego	18
Zaburzenia słuchu	15
Nowotwory	8
Wady wrodzone i choroby genetyczne	4
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia życia społecznego	3
Wady produktu	2
Zaburzenia związane z ciążą, porodem i okołoporodowe	1

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 24.10.2023 r.

3.4. Ograniczenia badań i analizy

- Nie odnaleziono badań dotyczących leczenia tioproniną nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie;
- W odnalezionych i włączonych do niniejszego opracowania przeglądach systematycznych włączone badania zostały opublikowane w latach 1964-2019, w tym badania dotyczące stosowania tioproniny w latach 1977-2003;
- Wśród włączonych do przeglądu badań były jedynie małe badania serii przypadków i badania kohortowe, nie było badań RCT. Ponadto, należy podkreślić dużą heterogeniczność włączonych badań, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy;
- Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych, według skali AMSTAR II, oceniono jako bardzo niskiej jakości.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 4 opinie eksperckie, które przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Stanowisko eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii
<p>Zasadność refundowania ocenianej technologii lekowej w ramach importu docelowego</p>	<p>„Thiola zawiera substancję czynną tioproninę, która w połączeniu z cystyną zwiększa jej rozpuszczalność zapobiegając tworzeniu się kamieni moczowych. Nie jest to preparat pierwszego wyboru i powinien być stosowany przy braku efektu terapii polegającej na alkalizacji moczu, zwiększonej ilości płynów i modyfikacji diety. Jednak u pacjentów z nawrotową kamicą, u których powyższe działanie nie przynosi efektów tiopronina pozwala na zahamowanie tworzenia nowych złogów, redukcję nawrotowych infekcji dróg moczowych oraz zapobiega uszkodzeniu nerek i rozwojowi przewlekłej choroby nerek (PCHN). Spowalnia także postęp PCHN u osób, które już ją rozwinęły. Moje osobiste doświadczenie, oparte na obserwacji przebiegu choroby naszej małej pacjentki, potwierdzają korzystne działanie preparatu Thiola w odniesieniu do tworzenia nowych złogów i ubytku filtracji kłębuszkowej. Na podobnej zasadzie działa wprawdzie D-pincylamina, ale ona jest obciążona większym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych”.</p>	<p>„Cystynuria jest jedną z genetycznie uwarunkowanych tubulopatii, która wywołuje nawrotową kamicę cystynową, kamicę odlewową. Jednym z zalecanych metod leczenia w przypadkach, kiedy inne metody nie zapobiegają nawrotom kamicy jest Tiopronina, która umożliwia tworzenie z cystyną rozpuszczalnych, wydalanych przez nerki związków.</p> <p>Wg danych PolTube z 2021 r. w Polsce było ponad 70 pacjentów pediatrycznych z cystynurią.</p> <p>Mając na uwadze zalecenia leczenia cystynurii oraz częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej refundacja ocenianej technologii lekowej w ramach importu docelowego jest zasadna”.</p>	<p>„Cystynuria (ORPHA214) jest wrodzoną chorobą spowodowaną defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny oraz lizyny, ornityny i argininy. Występuje z częstością 1/7 000-15 000. Dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Nadmierne wydalanie słabo rozpuszczalnej w moczu cystyny jest powodem kamicy cystynowej, która może się ujawnić już u niemowląt, ale zwykle występuje po 20. r.ż. Nawracająca kamica jest przyczyną uszkodzenia nerek, wymaga interwencji urologicznych i prowadzić może do niewydolności nerek. Kamica cystynowa odpowiada za 1-2% kamicy u dorosłych i 3-8% u dzieci. Leczeniem poprawiającym rozpuszczalność cystyny pierwszej linii jest nawodnienia (diureza > 3 l/dobę), alkalizacja moczu (cytrynian potasu, pH moczu > 7,5), dieta z ograniczeniem białka zwierzęcego (zmniejszenie podaży metioniny) i ograniczenie sodu w diecie do 2,5 g/dobę.</p> <p>Jeśli terapia jest nieskuteczna i rozwija się kamica po interwencji urologicznej zalecana jest terapia tioproniną lub D-pencylaminą. Oba leki tworząc mostki dwusiarczkowe z cysteiną zwiększają jej rozpuszczalność. Farmakoterapia hamuje wzrost kamieni, powstawanie nowych i zmniejsza częstość interwencji urologicznych usuwania kamieni. Skuteczność leków jest porównywalna, ale mniejsza częstość działań niepożądanych opisywana jest przy stosowaniu tioproniny.</p>	<p>„Istnieje zasadność refundowania leczenia tioproninum (prep. Thiola, tabl.) w ramach importu docelowego”.</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii
			<p>Większość rekomendacji zaleca tioproninę jako farmakoterapię pierwszego wyboru.</p> <p>Wymieniany jest także captopril, ale nie jest zalecany jako podstawowa terapia (spadki ciśnienia tętniczego, upośledzenie funkcji nerek).</p> <p>Uważam, że tiopronina powinna być refundowana w ramach importu docelowego, gdyż skutecznie zapobiega nawrotom kamicy cystynowej, zmniejsza konieczność zabiegów urologicznych, poprawia jakość życia i hamuje uszkodzenie nerek, zapobiega ich schyłkowej niewydolności. Jest to choroba rzadka, refundacja będzie dotyczyła niewielkiej populacji pacjentów”.</p>	
<p>Miejsce tioproniny w schemacie terapeutycznym we wnioskowanych wskazaniach</p>	<p>„(...) Thiola nie powinien być preparatem pierwszej linii. Powinien być zarezerwowany dla pacjentów, u których wstępna terapia oparta na zwiększeniu ilości płynów, alkalizacji moczu oraz modyfikacji diety nie przyniosła efektu; szczególnie u pacjentów z szybkim tworzeniem się nowych złogów, częstymi interwencjami urologicznymi i poważnym ryzykiem rozwoju PCHN. Nadmienić trzeba, że u chorych na cystynurię z nawrotową kamicią moczową, ryzyko wystąpienia PCHN, jest dużo większe w porównaniu do innych typów kamicy”.</p>	<p>„Zgodnie z danymi z literatury, leczenie farmakologiczne tioproniną jest wskazane w obecności nawrotów kamicy, mimo prawidłowej implementacji standardowej terapii tzn. prawidłowego nawadniania, alkalizacji moczu, diety niskosolnej, ubogometioninowej”.</p>	<p>„Leczeniem pierwszej linii jest nawodnienie, alkalizacja i dieta.</p> <p>Tiopronina jest leczeniem drugiej linii w przypadku nieskuteczności postępowania konserwatywnego i nawrotowości kamicy cystynowej.”</p>	<p>„Cystynuria jest wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie chorobą metaboliczną o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. U podłoża schorzenia leżą mutacje dwóch genów SLC3A1 i SLC7A9. Obydwa kodują podjednostki transporterów aminokwasów dwuzasadowych cysteiny, ornityny, lizyny i argininy w proksymalnych kanalikach nerkowych oraz układzie pokarmowym. Klasyfikacja cystynurii z 1966 roku wyróżnia trzy typy choroby (typ I, typ II i typ III). Istotą choroby jest wydalanie z moczem dużych ilości cystyny oraz upośledzenie absorpcji z przewodu pokarmowego.</p> <p>Częstość występowania choroby jest zmienna w zależności od położenia etnograficznego, ale szacuje się, że pojawia się 1 na 7 000-15 000 osób. Najwięcej nowych rozpoznań odnotowuje się w drugiej dekadzie życia. Wysokie stężenie cystyny w moczu prowadzi do powstawania kamieni cystynowych.</p> <p>Rozpoznanie cystynurii opiera się na stwierdzeniu wydalania cystyny z moczem (ponad 300-400 mg/L/dobę), badaniu składu chemicznego złogu oraz potwierdzenia</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii
				obecności charakterystycznych kryształów cystyny w moczu oraz wywiadzie i badaniu genetycznym, fizykalnym oraz obrazowym (USG). Zaburzenie jest nieuleczalne. U osób chorujących na cystynurię kluczowe jest zapobieganie rozwojowi kamicy. Celem działań terapeutycznych jest zatem przeciwdziałanie krystalizacji cystyny w moczu i rozwoju kamicy moczowej. Leczenie jest wielokierunkowe, z podażą dużych ilości płynów do picia, szczególnie napojów alkalinizujących, ubogich w sód, dieta niskosodowa i ubogobiałkowa. W leczeniu farmakologicznym stosowane są zapobiegające tworzeniu kamieni cystynowych oraz czasami urologiczne leczenie zabiegowe z usunięciem złogów (leczenie obarczone dużym ryzykiem nawrotów). Tiopronina należy do II generacji związków chelatujących i powoduje większą rozpuszczalność cystyny”.
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie	<ul style="list-style-type: none"> • „Zwiększona podaż płynów tak, by utrzymać stężenie cystyny w moczu – ≤ 243 mg/L (u dzieci $2\text{ L}/1,73\text{ m}^2/\text{dobę}$)” – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 100%; • „Alkalinizacja moczu do utrzymania pH $\geq 7,5$ (potassium citrate – $3\text{-}4$ mg/kg m.c./d)” – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 100%; • „Dieta z ograniczeniem produktów zawierających cystynę i metioninę oraz sodu; u dzieci $1\text{-}1,5$ mEq/kg/d. U dorosłych ograniczyć białko zwierzęce ($0,8\text{-}1$ g/kg m.c./d). U dzieci nie można stosować tego ograniczenia z uwagi na potrzeby 	<ul style="list-style-type: none"> • D-penicylamina – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: trudny do oszacowania; • Kaptopril – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: trudny do oszacowania; • Leczenie złożone: obfita podaż płynów, alkalinizacja moczu (cytrynian potasu, dieta niskosolna, ubogometioninowa) – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 100%. <p>Referencje bibliograficzne: Moussa M, Papatoris AG, Abou Chakra M, Moussa Y. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. Intractable Rare Dis Res.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nawodnienie, alkalinizacja, dieta (leczenie pierwszej linii) <ul style="list-style-type: none"> – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 90%; – odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 90%; • D-penicylamina (farmakoterapia w połączeniu z nawodnieniem) <ul style="list-style-type: none"> – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 50%; – odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 30%; • Tiopronina (farmakoterapia w połączeniu z nawodnieniem) 	<ul style="list-style-type: none"> • Podaż płynów (ok. $4\text{ l}/\text{dobę}$) – „znaczna podaż płynów, także w godzinach nocnych”; • Thiola (początkowo $800\text{ mg}/\text{d}$) – „tiopronina jest lekiem o uznanej skuteczności w zapobieganiu kamicy cystynowej. Terapia Thiola poprawia komfort życia pacjentów, redukuje potrzebę zabiegów urologicznych oraz spowalnia postęp przewlekłej choroby nerek”; • Dieta niskosodowa, z ograniczeniem spożycia białka – „postępowanie uzupełniające”; • Alkalinizacja moczu do pH $7,0\text{-}7,5$ (dwuwęglan sodowy i/lub cytrynian potasu) – „postępowanie uzupełniające”; • Kaptopril – “postępowanie uzupełniające (formation of captrpril-cysteine disulfide accounts for part of the reduction in cystine

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej	dr hab. n. med. Małgorzata Mizerska-Wasiak Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii
	<p>wzrastania” – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 100%;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thiola – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „w Polsce kilkoro do kilkunastu dzieci”; • D-penicylamina: – odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „?”. 	2020;9(2):71-78. Tong C Urol Clin N Am 50, 2023, 465–475. ⁵	<p>– odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 5%,</p> <p>– odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 50%.</p>	excretion. Captrril-cysteine disulfide is 200 times more soluble than cysteine)”. excretion. Captrril-cysteine disulfide is 200 times more soluble than cysteine)”.
Inne uwagi	<p>„Choroba jest rzadka, więc trudno o przeprowadzenie dużych randomizowanych badań w populacji dziecięcej. Jednak, podobnie jak w przypadku innych rzadkich chorób, należy to uwzględnić przy podejmowaniu decyzji i opierać się na wynikach badań przeprowadzonych na mniejszych grupach. Uważam, że korzyści jakie mogą odnieść pacjenci, oporni na standardową wstępną terapię, uzasadniają refundację preparatu Thiola. Trzeba również mieć na uwadze nie tylko medyczne aspekty korzystne dla pacjenta (redukcja tworzenia się kamieni = redukcja interwencji urologicznych = redukcja hospitalizacji, a ponadto redukcja ryzyka rozwoju PCHN i jej konsekwencji). Dla pacjenta – poprawa jakości życia, a dla systemu – korzyści finansowe”.</p>	Nie wskazano.	<p>„Nie znam polskich danych epidemiologicznych, w populacji dorosłych i dzieci we Francji cystynurię objawową (kamica) stwierdzono w 442 przypadkach, 59% obok nawodnienia otrzymywało d-penicylaminę (50%) lub tioproninę (50%).</p> <p>Za równo d-penicylamina, jak i tiopronina są lekami o nienajlepszej tolerancji, stosunkowo często występują działania niepożądane.”</p>	Nie wskazano.

⁵ **Komentarz analityka Agencji:** publikacja pogładowa, nieuwzględniona w ramach opisu wytycznych klinicznych przedstawionych w niniejszym opracowaniu oraz niespełniająca kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

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

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena sprzedaży produktu leczniczego Thiola (tiopronina) wynosi 13 756,22 zł za opakowanie 250 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.). **Komentarz analityka Agencji:** w zleceniu MZ nie wskazano czy podana cena jest ceną netto i czy zawiera marżę hurtową.

W okresie styczeń 2022 r. – sierpień 2023 r. wydano 32 zgody na refundację 241 opakowań produktu leczniczego Thiola (tiopronina). Zgody dotyczyły 14 pacjentów. **Komentarz analityka Agencji:** nie wskazano czy wydane zgody dotyczyły pacjentów kontynuujących leczenie tioproniną, czy pacjentów rozpoczynających terapię ww. lekiem.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie produktu leczniczego Thiola (tiopronina) i liczbę opakowań sprowadzonych od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r. (przyjęto, iż wskazana w zleceniu cena jest ceną hurtową brutto), aktualny wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi ok. 2 mln zł w skali roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Aktualne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Thiola (tiopronina) [Zlecenie MZ]

Cena opakowanie leku Thiola*	Okres refundacji	Liczba pacjentów	Liczba opakowań	Koszt całkowity
13 756,22 zł	styczeń 2022 r. – sierpień 2023 r. (20 miesięcy)	14	241	3 315 249,02 zł
	12 mies.	8	145	1 989 149,41 zł

* założono, iż cena wynikająca bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ to cena hurtowa brutto leku

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję, potencjalnym komparatorem dla leku Thiola (tiopronina) może być D-penicylamina i kaptopril (patrz rozdz. 2. i 4. niniejszego opracowania). Natomiast zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r., penicylamina aktualnie finansowana jest ze środków publicznych we wskazaniu innym niż wnioskowane dla leku Thiola, tj. w leczeniu choroby Wilsona, a kaptopril nie znajduje się na liście refundacyjnej. Natomiast w poprzednim opracowaniu dotyczącym tioproniny w leczeniu cystynurii, nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, opracowaniu OT.4311.9.2020, wskazano, że ze względu na fakt, iż d-penicylamina oraz kaptopril „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”.

W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia porównania kosztów terapii lekiem Thiola (tiopronina) z kosztami stosowania D-penicylaminy w leczeniu cystynurii, nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, analitycy Agencji nie uzyskali danych NFZ dotyczących liczebności populacji ze wskazaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E72.0 (zaburzenia transportu aminokwasów, w tym cystynuria), N20.2 (kamica nerki z kamica moczowodu) oraz N20.0 (kamica nerki). Należy także zwrócić uwagę, iż ww. kody ICD-10 dotyczą szerszych wskazań niż wskazania wnioskowane dla tioproniny.

Eksperti, ankietowani przez Agencję, odnieśli się jedynie do liczebności populacji z cystynurią: 70 pacjentów pediatrycznych w 2021 r. w Polsce, od kilku do kilkunastu stosujących tioproninę, częstość występowania cystynurii ogółem: 1/7 000-15 000, dane francuskie: 442 chorych z cystynurią, z czego około 130 otrzymywało tioproninę (patrz rozdz. 4. niniejszego opracowania). Jednakże należy zwrócić uwagę na brak danych dotyczących liczebności populacji z pozostałymi wnioskowanymi wskazaniami, tj. nawrotową kamica nerkową i moczowodową, kamica nerkową obustronną uwarunkowaną genetycznie. W związku z powyższym, uwzględnienie wyłącznie części wnioskowanej populacji w oszacowaniach wpływu na budżet wiązałoby się z potencjalnym niedoszacowaniem liczebności populacji, u której mógłby być zastosowany produkt leczniczy Thiola (tiopronina). W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań wpływu

na budżet refundacji tioproniny w ramach importu docelowego, uwzględniającego potencjalną liczbę pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Thiola (tiopronina) 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 7. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CHB* [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Thiola, tabletki 250 mg	13 756,22	13 956,67	3,20	13 953,47

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* jako cenę hurtową brutto leku przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

Komentarz analityka Agencji

Należy zwrócić uwagę, iż uprzednio ocenianym lekiem we wskazaniach cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, w którym substancją czynną była tiopronina, był produkt leczniczy Captimer. Zgodnie z danymi MZ otrzymanymi na potrzeby realizacji opracowania OT.4311.9.2020, średni koszt jednego opakowania preparatu Captimer tabletki 250 mg, 100 tabletek wynosił: 405,5 zł netto. Jednakże, analitycy Agencji nie odnaleźli informacji, czy lek Captimer (tiopronina) jest nadal dostępny i możliwy byłby jego import.

Zgodnie z informacjami na stronie firmy Teva⁶, na terenie USA dostępny jest lek generyczny dla leku Thiola (tiopronina): Tiopronin Tablets (tiopronin), tabletki 100 mg, opakowanie á 100 tabletek. Według informacji zawartych na stronie drugs.com⁷, cena za opakowanie ww. leku generycznego wynosi 2 742,97 USD (tj. 11 593,71 zł, zgodnie z kursem USD w NBP z dnia 27.10.2023 r.⁸).

⁶ <https://www.tevausa.com/our-products/tevagenerics/teva-generics-catalog/vision-product-page/tiopronintablets> (data dostępu: 27.10.2023 r.)

⁷ <https://www.drugs.com/price-guide/tiopronin> (data dostępu: 27.10.2023 r.)

⁸ <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 27.10.2023 r.)

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) oraz 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.9.2020. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Captimer (tiopronina), tabletki á 100 mg i 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie: w 2020 r. oraz w 2013 r.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Do pisma zlecającego MZ dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r., w ramach importu docelowego, wydano 32 zgody na refundację łącznie 241 opakowań produktu leczniczego Thiola (tiopronina). Zgody dotyczyły 14 pacjentów. Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena sprzedaży produktu leczniczego Thiola (tiopronina) wynosi 13 756,22 zł za 100 tabletek.

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 kamcią nerkową. 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.

Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa (ICD10: N20.2) to obecność w przewodach moczowych złożeń o stałej konsystencji, które powstają w wyniku wytrącania się substancji chemicznych zawartych w moczu, gdy ich stężenie przekracza próg rozpuszczalności. 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. 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. Typowymi objawami jest kolka nerkowa oraz towarzyszące nudności i wymioty, bladeść powłok i poty, niepokój ruchowy, parcie na mocz i częste oddawanie moczu w małych ilościach, dreszcze i gorączka.

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 i rokowanie są takie same jak dla kamicy nawrotowej.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie włączone 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 odnalezionych wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny (EAU 2023, AUA 2019, CUA 2022,

ERKNet 2020, Eisner 2020) lub d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020). Zaleca się stosowanie alfa-blokerów w usuwaniu kamieni mniejszych niż 5 mm (EAU 2023) oraz mniejszych niż 10 mm (NICE 2019). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2022), jedynie można rozważyć zastosowanie go w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cystynurią lub leczeniu dzieci, które nie mogą przyjmować tioproniny ze względu na wielkość kapsułki (Eisner 2020).

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia i opublikowane po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku (raport OT.4311.9.2020): Ripa 2023 (przegląd systematyczny dotyczący leczenia chirurgicznego i farmakologicznego leczenia pacjentów pediatrycznych z cystynurią) oraz Melessen 2020 (przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu dodatkowej farmakoterapii, poza stosowaniem odpowiedniego nawodnienia, zaleceń dietetycznych i alkalizacji moczu, jako metafilaktyki u chorych na cystynurię).

Do przeglądu Ripa 2023 włączono 1 badanie dotyczące oceny tioproniny, w którym oceniano tioproninę: stosowaną w skojarzeniu z cytrynianem potasu. W badaniu tym nie zareportowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tioproniny lub cytrynianu potasu. Zarówno wydalanie cytrynianu potasu z moczem, jak i pH moczu znacznie wzrosły w okresie obserwacji, a u 66,7% kohorty badanych pacjentów nie występowały żadne kolejne kamienie.

W przeglądzie Melessen 2020 uwzględniono 8 badań dotyczących tioproniny. Wszystkie badania wykazały korzystny wpływ farmakoterapii dodanej do nawadniania, alkalizacji i diety ubogiej w metioninę na SE i UCE. Terapia tioproniną spowodowała poprawę w zakresie SE i UCE we wszystkich badaniach (8/8), podobnie w przypadku terapii kaptoprilem (4/4), natomiast w odniesieniu do terapii d-pen poprawę SE i UCE wykazano w 13/14 włączonych badań.

Wśród pacjentów leczonych tioproniną, przeciętny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) był znacząco niższy niż 30%. Niemniej jednak w poszczególnych badaniach występowało duże zróżnicowanie pod względem ogólnego odsetka zdarzeń niepożądanych (od 0 do 73% zdarzeń niepożądanych). W poszczególnych badaniach raportowano następujące AEs: objawy trawienne, ból stawów, zmęczenie, utrata pamięci, wysypka, białkomocz, reakcje nadwrażliwości, powikłania nerkowe, nieprawidłowości hematologiczne, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zaburzenia smaku/zapachu.

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Thiola (tiopronina). Natomiast na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęstszych skutków niepożądanych przy stosowaniu tioproniny. Spośród 4 515 zareportowanych zdarzeń najczęściej (u \geq 10% pacjentów) występowały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (26%), zmiany skórne (13%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (11%).

Opinie ekspertów klinicznych

Wszyscy ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni opowiedzieli się za finansowaniem leku Thiola (tiopronina) w ramach importu docelowego.

Prof. Danuta Zwolińska (Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej) podkreśliła, że „korzyści jakie mogą odnieść pacjenci, oporni na standardową wstępną terapię, uzasadniają refundację preparatu Thiola. Trzeba również mieć na uwadze nie tylko medyczne aspekty korzystne dla pacjenta (redukcja tworzenia się kamieni = redukcja interwencji urologicznych = redukcja hospitalizacji, a ponadto redukcja ryzyka rozwoju PCHN i jej konsekwencji). Dla pacjenta – poprawa jakości życia, a dla systemu – korzyści finansowe”.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Małgorzaty Mizerskiej-Wasiak (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii dziecięcej), „mając na uwadze zalecenia leczenia cystynurii oraz częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej refundacja ocenianej technologii lekowej w ramach importu docelowego jest zasadna”.

Według prof. Magdaleny Durlik (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii) „tiopronina powinna być refundowana w ramach importu docelowego, gdyż skutecznie zapobiega nawrotom kamicy cystynowej, zmniejsza konieczność zabiegów urologicznych, poprawia jakość życia i hamuje uszkodzenie nerek, zapobiega ich schyłkowej niewydolności. Jest to choroba rzadka, refundacja będzie dotyczyła niewielkiej populacji pacjentów”.

Prof. Oktawia Mazanowska (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie nefrologii) wskazała, iż „istnieje zasadność refundowania leczenia tioproninum (prep. Thiola, tabl.) w ramach importu docelowego”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena sprzedaży produktu leczniczego Thiola (tiopronina) wynosi 13 756,22 zł za opakowanie 250 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.).

W okresie styczeń 2022 r. – sierpień 2023 r. wydano 32 zgody na refundację 241 opakowań produktu leczniczego Thiola (tiopronina). Zgody dotyczyły 14 pacjentów.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie produktu leczniczego Thiola (tiopronina) i liczbę opakowań sprowadzonych od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r., aktualny wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi ok. 2 mln zł w skali roku.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Melessen 2020 Melessen I., et al.: The effect of additional drug therapy as metaphylaxis in patients with cystinuria: a systematic review. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2020 August;72(4):427-40. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03704-2.
- Ripa 2023 Ripa F., et al.: Outcomes of Paediatric Cystine Stone Management: Results of a Systematic Review. *Current Urology Reports* (2023) 24:371–380. <https://doi.org/10.1007/s11934-023-01162-9>.

Rekomendacje kliniczne

- AUA 2019 Pearle M. S. et al. Medical Management of Kidney Stones (2019) <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-medical-mangement-guideline> (data dostępu: 20.10.2023 r.)
- CUA 2022 Bhojani N. et al.: Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of kidney stones, CUAJ (2022)
- EAU 2023 Skolarikos A. et al.: EAU Guidelines on Urolithiasis, European Association of Urology (2023)
- Eisner 2020 Eisner BH. et. al.: Evaluation and Medical Management of Patients with Cystine Nephrolithiasis: A Consensus Statement. *Journal of Endourology* (2020)
- ERKNet eUROGEN 2020 Servais A. et. al.: Cystinuria: clinical practice recommendation, *Kidney International* (2020)
- NICE 2019 NICE Guideline – Renal and ureteric stones: assessment and management (2019)

Pozostałe publikacje

- 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. Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2013; Warszawa, 1 sierpnia 2013 r.
- OT.4311.9.2020 AOTMiT: 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.
- POLtube Zaniew M., Sikora P.: Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – raport 2021. stan na dzień 30.12.2021 <https://drive.google.com/file/d/1ySoXB9lXHnB3JMIhFwkedvuQoAHVChcT/view> (dostęp dnia: 30.10.2023 r.)
- Song 2020 Song L, Maalouf NM. Nephrolithiasis. [Updated 2020 Mar 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
- Szczeklik 2021 Adrych K. et al.: *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.
- Tkaczyk 2017 Tkaczyk M. et al.: Profil kliniczny i genetyczny pacjentów z cystynurią w Polsce: analiza danych z rejestru POLtube. XVI Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, Zabrze, 2017.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#24	Search: (((((((("Tiopronin"[Mesh]) OR (tiopronin[Title/Abstract])) OR (tiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronin[Title/Abstract])) OR (Acadione[Title/Abstract]) OR (Thiola[Title/Abstract]) OR (Meprin[Title/Abstract]) OR (Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]) AND (((((((("Cystinuria"[Mesh]) OR (cystinuria[Title/Abstract]) OR (cystinuria*[Title/Abstract]) OR (cystinuri*[Title/Abstract])) OR ("Nephrolithiasis"[Mesh]) OR (nephrolithiasis[Title/Abstract]) OR ((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND (("Kidney"[Mesh]) OR ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract]))))))) Filters: from 2020/7/21 - 2023/10/16	13
#23	Search: (((((((("Tiopronin"[Mesh]) OR (tiopronin[Title/Abstract])) OR (tiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronin[Title/Abstract])) OR (Acadione[Title/Abstract]) OR (Thiola[Title/Abstract]) OR (Meprin[Title/Abstract]) OR (Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]) AND (((((((("Cystinuria"[Mesh]) OR (cystinuria[Title/Abstract]) OR (cystinuria*[Title/Abstract]) OR (cystinuri*[Title/Abstract])) OR ("Nephrolithiasis"[Mesh]) OR (nephrolithiasis[Title/Abstract]) OR ((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND (("Kidney"[Mesh]) OR ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract])))))))	<u>146</u>
#22	Search: (((("Cystinuria"[Mesh]) OR (cystinuria[Title/Abstract])) OR (cystinuria*[Title/Abstract]) OR (cystinuri*[Title/Abstract]) OR ("Nephrolithiasis"[Mesh]) OR (nephrolithiasis[Title/Abstract]) OR ((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND (("Kidney"[Mesh]) OR ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract]))	73 559
#21	Search: ((calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])) AND (("Kidney"[Mesh]) OR ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract]))	61 168
#20	Search: ("Kidney"[Mesh]) OR ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract]))	1 120 281
#19	Search: ((kidney[Title/Abstract]) OR (renal*[Title/Abstract])) OR (kidney*[Title/Abstract])	1 028 433
#18	Search: "Kidney"[Mesh] Sort by: Most Recent	376 833
#17	Search: (calcul*[Title/Abstract]) OR (stone*[Title/Abstract])	1 210 212
#16	Search: nephrolithiasis[Title/Abstract]	7 071
#15	Search: "Nephrolithiasis"[Mesh] Sort by: Most Recent	22 954
#14	Search: cystinuri*[Title/Abstract]	1 500
#13	Search: cystinuria*[Title/Abstract]	1 444
#12	Search: cystinuria[Title/Abstract]	1 441
#11	Search: "Cystinuria"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 538
#10	Search: (((((((("Tiopronin"[Mesh]) OR (tiopronin[Title/Abstract])) OR (tiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronine[Title/Abstract]) OR (thiopronin[Title/Abstract])) OR (Acadione[Title/Abstract]) OR (Thiola[Title/Abstract]) OR (Meprin[Title/Abstract]) OR (Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract])	1 529
#9	Search: Mercaptopropionylglycine[Title/Abstract]	338
#8	Search: Meprin[Title/Abstract]	421
#7	Search: Thiola[Title/Abstract]	54
#6	Search: Acadione[Title/Abstract]	9
#5	Search: tiopronin[Title/Abstract]	8
#4	Search: thiopronine[Title/Abstract]	34
#3	Search: tiopronine[Title/Abstract]	15
#2	Search: tiopronin[Title/Abstract]	322
#1	Search: "Tiopronin"[Mesh] Sort by: Most Recent	894

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	Exp tiopronin/	1 621
2	tiopronin.ab,kf,kw,ti.	391
3	tiopronine	31
4	thiopronine.ab,kf,kw,ti.	24
5	thiopronin.ab,kf,kw,ti.	11
6	Acadione.ab,kf,kw,ti.	11
7	Thiola.ab,kf,kw,ti.	21
8	Meprin.ab,kf,kw,ti.	497
9	Mercaptopropionylglycine.ab,kf,kw,ti.	199
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	2 199
11	exp cystinuria/	1 744
12	cystinuria.ab,kf,kw,ti.	1 300
13	cystinuria*	1 302
14	cystinuri*	1 340
15	exp nephrolithiasis/	37 397
16	nephrolithiasis.ab,kf,kw,ti.	10 250
17	"calcul*".ab,kf,kw,ti.	1 467 900
18	"stone*".ab,kf,kw,ti.	91 171
19	17 or 18	1 540 837
20	exp kidney/	301 675
21	kidney.ab,kf,kw,ti.	679 237
22	"renal*".ab,kf,kw,ti.	865 285
23	"kidney*".ab,kf,kw,ti.	729 042
24	20 or 21 or 22 or 23	1 306 976
25	19 and 24	99 416
26	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 25	117 271
27	10 and 26	357
28	24 and 2021:2023.(sa_year).	37

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 16.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Tiopronin] explode all trees	21
#2	tiopronin	67
#3	thiopronine	3
#4	thiopronin	1
#5	tiopronine	4
#6	Acadione	0
#7	Thiola	20
#8	Meprin	0

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#9	Mercaptopropionylglycine	7
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	86
#11	MeSH descriptor: [Cystinuria] explode all trees	11
#12	cystinuria*	36
#13	cystinuri*	36
#14	MeSH descriptor: [Nephrolithiasis] explode all trees	1 239
#15	nephrolithiasis	1 882
#16	calcul*	94 061
#17	stone*	11 007
#18	#16 or #17	101 761
#19	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	5 354
#20	kidney	67 669
#21	renal*	80 431
#22	kidney*	68 544
#23	#19 or #20 or #21 or #22	107 060
#24	#18 and #23	12 582
#25	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #24	13 025
#26	#10 and #25	<u>19</u>
	Cochrane Reviews	8
	Trials	11

8.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Thiola (tiopronina) w analizowanych wskazaniach

