



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 161/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria oraz w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej i kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.*

**Uzasadnienie**

*Captimer (tioproninum) jest produktem leczniczym zarejestrowanym w Niemczech, którego zaaprobowanym wskazaniem jest cystynuria i tworzenie kamieni cystynowych w drogach moczowych. Stosowanie tioproniny u dorosłych i dzieci powyżej 9 r.ż. uwzględniają rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 i 2013 r, w których zaleca się stosowanie wszystkich technologii – leków i postępowania zmierzającego do obniżenia cystyny w moczu, ze względu na przewlekły sposób leczenia i nietolerancję niektórych leków oraz objawów niepożądanych występujących przy ich podawaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. Zlecenie przekazano w trybie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Z analizy problemów zdrowotnych wszystkich trzech wskazań, dostępnych rekomendacji klinicznych, a także na podstawie opinii ekspertów klinicznych wynika, że przedmiotowe zlecenie sprowadza się do oceny tioproniny w leczeniu cystynurii i kamicy układu moczowego spowodowanej nadmiarem cystyny.

Cystynuria jest chorobą genetyczną, której jedyną manifestacją kliniczną jest kamica moczowa – nadmierne wydalanie słabo rozpuszczalnej w moczu cystyny jest powodem kamicy cystynowej. Dolegliwości związane z kamicą układu moczowego i jej powikłaniami mogą się pojawiać w każdym wieku, najczęściej po 20 r.ż., ale powikłana kamica może wystąpić już u niemowląt. Niezależnie od



przyczyny, tworzenie się kamieni cystynowych w drogach moczowych jest wskazaniem do zastosowania leczenia. Profilaktyka i leczenie kamicy cystynowej na ogół musi być prowadzone przez całe życie chorego, gdyż ma ona tendencję nawrotową.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Tiopronina zawarta w produkcie leczniczym Captopril należy do II generacji związków chelatujących o budowie chemicznej i mechanizmie działania podobnym do D-penicylaminy. Tiopronina powoduje o 30% większą rozpuszczalność cystyny od D-penicylaminy i jest lepiej tolerowana przez pacjentów. Wykazuje podobne efekty niepożądane jak D-penicylamina.

Ze względu na fakt, że oceniany produkt leczniczy nie jest dostępny na terenie Polski, sprowadzany jest z zagranicy na zasadach określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia. Podstawą prawną w/w Rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne (Dz. U, z 2008 roku Nr 45 poz. 271 z późn. zm.).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Lekiem z wyboru w warunkach polskich jest kaptopril, który nasila wydalanie sodu i wody, przez co zwiększa objętość moczu i ułatwia rozpuszczanie kamieni cystynowych, oraz D-penicylamina, która tworzy usuwane z moczem kompleksy z cystyną, zmniejszając jej stężenie w moczu.

Zawierający D-penicylaminę Cuprenil jest obecnie dostępny wyłącznie na receptę i refundowany ze środków publicznych we wskazaniu: choroba Wilsona, natomiast produkt leczniczy Captopril zawierający kaptopril jest również dostępny wyłącznie na receptę i refundowany we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca z osłabieniem czynności skurczowej komór, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i jeśli jest to właściwe z glikozydami naparstnicy i beta-adrenolitykami, nefropatia cukrzycowa, bezobjawowe zaburzenia czynności lewej komory u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego z ustabilizowanym stanem klinicznym. Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmuje nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę nerek, leczenie renoprotekcyjne oraz niewydolność serca – u dzieci do 18 roku życia. Jest dostępny wyłącznie na receptę.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono 1 publikację (Lindell 1995) dotyczącą terapii z zastosowaniem tioproniny u 31 pacjentów z homozygotyczną cystynurią. Publikacja ta była retrospektywnym opisem serii przypadków. Najistotniejsze wyniki badania są następujące:

- u 28 na 31 badanych wykazano obniżenie stężenia cystyny w moczu wraz ze zwiększeniem dawki tioproniny (w przeliczeniu na  $\mu\text{mol}/\text{mg}/24\text{ h}$ ); w dwóch przypadkach nie było takiego efektu; dla jednego przypadku b.d.;
- zależność pomiędzy dawką tioproniny a wydalaniem wolnej cystyny w moczu miała charakter odwrotnie proporcjonalny – wraz ze zwiększeniem dawki tioproniny zmniejszał się poziom wolnej cystyny w moczu;
- tiopronina podawana w podzielonych dawkach była bardziej efektywna – powodowała wyższe średnie dobowe zmniejszenie wydalania cystyny w moczu, ale różnica ta nie była znacząca statystycznie.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Stosowanie tioproniny związane było z wystąpieniem efektów ubocznych u 5 pacjentów, z których u 4 wystąpiła proteinuria (ustąpiła po zaprzestaniu podawania tioproniny), u 3 z 4 pacjentów z proteinurią wystąpiło zapalenie kłębuszków nerkowych, u 1 osoby wystąpiły objawy podobne do tocznia rumieniowatego układu bez powikłań ze strony nerek – objawy całkowicie ustąpiły. W przypadku jednego pacjenta konieczne było zastąpienie tioproniny D-penicylaminą z powodu ogólnego dyskomfortu. U 7 pacjentów zaobserwowano podwyższone miano przeciwciał bez

współistniejących objawów. Nie odnotowano odchyień od normy w przypadku elementów morfotycznych krwi, elektrolitów, kreatyniny, poziomu transaminaz i moczowego wydalania miedzi i cynku.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne oparte na przeglądzie literatury, jednak nie opisano, czy był to przegląd systematyczny. Rekomendacje pochodzą z lat 2012-2013.

W wytycznych European Association of Urology 2013 r. we wskazaniu cystynuria zaleca się rozważenie zastosowania tioproniny w podgrupie chorych ze stężeniem cystyny >3,0 mmol/dzień lub w przypadku nawracającej kamicy, po rozważeniu ryzyka wystąpienia wczesnej tachyfilaksji. Wg tych wytycznych tiopronina jest najlepszym wyborem dla redukcji stężenia cystyny, jednakże efekty uboczne (zespół nerczycowy lub nietolerancja), występujące zazwyczaj podczas długotrwałego stosowania często prowadzą do zaprzestania leczenia. W/w wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania w cystynurii i kamicy cystynowej kaptoprilu.

Wytyczne European Association of Urology – Guidelines On Pediatric Urology z 2012 r. zalecają zastosowanie tioproniny w kamicy cystynowej u dzieci, kiedy uprzednie leczenie alkalinizujące zawiodło oraz dla zapobiegania tworzenia się kamieni cystynowych w dawce 10-50 mg/kg/dobę.

Podczas wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych.

Eksperti kliniczni argumentowali za dalszym finansowaniem produktu leczniczego Captimer, ponieważ:

- tiopronina jest lekiem o uznanej powszechnie skuteczności w zapobieganiu tworzenia się kamieni cystynowych, zwiększa rozpuszczalność cystyny i jej stężenie w moczu, ma najmniejsze skutki uboczne;
- terapia tioproniną poprawia komfort życia pacjentów, redukuje potrzebę zabiegowych interwencji urologicznych oraz spowalnia postęp przewlekłej choroby nerek;
- stosowanie tioproniny wiąże się z mniejszym ryzykiem skutków ubocznych, niż w przypadku innego leku chelatującego zalecanego w leczeniu w cystynurii- d-penicylaminy;
- tiopronina winna być wpisana na listę leków stosowanych w Polsce jako lek pierwszego rzutu zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego u dorosłych i dzieci powyżej 9 r.ż.;
- możliwe jest stosowanie tioproniny w sytuacji kamicy nerkowej czy moczowodowej o etiologii cystynowej, tzn. kamieni powstałych w wyniku zwiększonego wydalania cystyny z moczem z powodu wrodzonej wady genetycznej;
- w przypadku kamicy uwarunkowanej genetycznie przewlekłe podawanie tioproniny jest wskazane aby zapobiegać ciągłemu tworzeniu się kamieni cystynowych i utracie funkcji nerek.

Eksperti argumentowali przeciwko dalszemu finansowaniu produktu leczniczego Captimer we wskazaniach: nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, jeżeli przyczyną w/w chorób nie są kamienie cystynowe.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-18/2013, Captimer (tiopronina) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, sierpień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy