



**Rekomendacja nr 100/2013
z dnia 5 sierpnia 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria,
nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa
obustronna uwarunkowana genetycznie**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód 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 rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria oraz w nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej i kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.

Captimer jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki odnalezionego badania (retrospektywny opis serii 31 przypadków) wskazują, że tiopronina powoduje obniżenie stężenia cystyny w moczu. Dostępne europejskie wytyczne urologiczne dla dorosłych i dzieci rekomendują stosowanie tioproniny w przypadku kamicy cystynowej

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Captimer (tioproninum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Produkt może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Z analizy problemów zdrowotnych wszystkich trzech wskazań (cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie), 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 kamicy 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 choroba ma tendencję nawrotową.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Oceniany produkt leczniczy nie jest dostępny na terenie Polski i 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.).

Alternatywna technologia medyczna

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 cukrzyca, 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

Do oceny skuteczności analizowanej technologii lekowej 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;
- 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 układowego 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.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Lindell 1995 zaobserwowano następujące działania niepożądane: proteinuria (ustąpiła po zaprzestaniu podawania tioproniny), zapalenie kłębuszków nerkowych, objawy podobne do tocznia rumieniowatego układowego bez powikłań ze strony nerek, ogólny dyskomfort, podwyższone miano przeciwciał bez współistniejących objawów

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (Niemcy) wymieniono następujące działania niepożądane:

- niezbyt częste: objawy żołądkowo-jelitowe (rozstrój żołądka, biegunki), zaburzenia smaku, podwyższenie ciepłoty ciała, reakcje skórne;
- rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenia wątroby, trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza w indywidualnych przypadkach, nefropatia, zespół nerczycowy, białkomocz, obniżenie poziomu cukru we krwi;
- bardzo rzadko: miopatia, choroby płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, miastenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W III kw. 2012 i I kw. 2013 wydano łącznie 14 zgód na sprowadzenia Captimer. Łączne koszty wyniosły ok. 13,5 tys zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne oparte na przeglądzie literatury.

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.

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 cysty nowych w dawce 10-50 mg/kg/dobę.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-22/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.

696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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

Piśmiennictwo

1. 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
2. Raport 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.