



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 57/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria,  
nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna  
uwarunkowana genetycznie

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).*

*Tiopronina zawarta w produkcie leczniczym Captimer 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. W chwili obecnej jest dopuszczony do obrotu na terytorium Niemiec, Malty oraz Słowenii we wskazaniach: cystynuria i tworzenie kamieni cystynowych w drogach moczowych (ang. cystinourolithiasis), ciężkie zatrucie metalami, szczególnie rtęcią, miedzią (choroba Wilsona), żelazem (hemosyderoza).*

*Produkt leczniczy Captimer (tiopronium) został pozytywnie oceniony przez Radę Przejrzystości w 2013 r. we wnioskowanych wskazaniach, z zastrzeżeniem, że w przypadku nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej oraz kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, refundacja leku jest zasadna w kamicy cystynowej.*



### Dowody naukowe

Odnaleziono 3 badania pierwotne: badanie IV fazy Malieckal 2019, badanie retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa Prot-Bertoye 2019 oraz badanie retrospektywne dotyczące jakości życia Modersitzki 2020, które opublikowano po 2013 r., w związku z powyższym nie były uwzględniane przy wydawaniu poprzedniej opinii Rady Przejrzystości w 2013 r. Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Sfoungaristos 2015, którego celem była identyfikacja randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających metody leczenia w ramach profilaktyki nawrotów kamieni nerkowych.

W badaniu IV fazy Malieckal 2019, które ukończyło 10 z 15 pacjentów wykazano że przyjmowanie tioproniny lub D-penicylaminy w dawce 1 g/d, w porównaniu do dawki 0 g/d (tj. braku leczenia), u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica średnich (MD): 169,5 mg/L;  $p < 0,009$ ), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg;  $p = 0,039$ ). Zwiększanie dawki do 2 i 3 g/d nie przynosi dodatkowego efektu względem dawki 1 g/d. Ograniczeniem badania jest brak analizy w podgrupach pod względem rodzaju przyjmowanego leku oraz brak podania informacji o przyczynach wyłączenia 7 pacjentów z badania.

Do retrospektywnego badania Prot-Bertoye 2019 obejmującym przegląd dokumentacji medycznej z ostatnich 50 lat w 150 oddziałach urologicznych, zakwalifikowano 442 pacjentów. Wśród badanych leczonych lekiem tiolowym wiążący cystynę (Cystine Binding Tiols CBT) 55,9% ( $n=133$ ) przyjmowało leki zawierające w składzie tioproninę. W wynikach badania podano informacje, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejszają ryzyka wystąpienia kamicy cystynowej (OR: 0,63; 95% CI: 0,28 - 1,41;  $p = 0,26$ ; (interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 37% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru), nie wykazują również prewencyjnego działania w postaci zmniejszenia objętości kryształów cystynowych  $<3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$  (OR=0,99; 95%CI: 0,36; 2,73;  $p=0,99$ ; interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 1% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru). Ograniczeniem powyższego badania jest jego retrospektywny charakter oraz, że miało one na celu ocenę profilu bezpieczeństwa stosowanych interwencji. Wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa wykazały, że podczas stosowania tioproniny obserwowano najczęściej: białkomocz, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne oraz zaburzenia hematologiczne. Porównanie tioproniny z D-penicylaminą oraz tioproniny z terapią alkalinizującą wykazało IS różnice zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść wnioskowanej interwencji.

*W retrospektywnym badaniu Modersitzki 2020 przeprowadzono za pomocą ankiet ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, skr. HRQOL) u pacjentów z cystynurią. Terapia tioproniną skutkowała lepszą oceną jakości życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tioproniną, we wszystkich domenach kwestionariusza WISQoL ( $p < 0,001$ ) i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną ( $p < 0,001$ ).*

#### Problem ekonomiczny

*Ze względu na to, że Captimer stosowany jest w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii (600-2400 zł na pacjenta rocznie). Natomiast eksperci kliniczni wskazali, że populacja docelowa pacjentów wyniesie maksymalnie kilkadziesiąt osób w ciągu roku.*

#### Główne argumenty decyzji

*Większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny lub D-penicylaminy (amerykańskie AUA 2019, kanadyjskie CUA 2016, europejskie EAU 2020), w przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi, jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa D-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2016).*

*Dostępne badania naukowe wskazują na wyższą jakość życia osób z cystynurią przyjmujących tioproninę od osób, u których nie stosowano tej terapii.*

*Wydane w 2013 r. stanowisko Rady Przejrzystości pozytywnie oceniało zasadność refundacji tioproniny w cystynurii i kamicy nerkowej z kamieniami cystynowymi.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.9.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie”.