



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 6/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku
w sprawie oceny leku Cuprior (trientyna) w ramach programu
lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cuprior (trientyna), tabletki powlekane, 150 mg, 72 tabl., EAN: 05350626000102, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- tytuł winien wskazywać kod ICD-10: E.83.0;
- realizacja programu powinna odbywać się w ośrodkach mających największe doświadczenie w leczeniu choroby Wilsona.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Wilsona, czyli zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe, jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Następstwem defektu jest upośledzenie wydalania miedzi z żółcią, jej gromadzenie się w wątrobie, a potem także w mózgu, nerkach, rogówce i innych narządach, co prowadzi do ich trwałego uszkodzenia i śmierci pacjenta w ciągu kilku lat od wystąpienia pierwszych objawów, o ile nie zastosuje się skutecznego leczenia. Choroba Wilsona należy do chorób rzadkich – występuje na całym świecie z częstością 1-3/100 000. Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w dzieciństwie (zwykle są to uszkodzenia komórek wątrobowych). U osób dorosłych pierwsze objawy mogą mieć postać zaburzeń wątrobowych (40%) lub neurologicznych (40%) bądź zaburzeń psychicznych (15%), a często występują też równolegle.

Aktualne rekomendacje kliniczne wskazują, że głównym celem leczenia jest skorygowanie obrotu miedzi w organizmie, by doprowadzić do zmniejszenia, a nawet normalizacji jej zawartości w wątrobie i innych narządach. W fazie



objawowej choroby Wilsona najczęściej powoduje to złagodzenie, a nawet całkowite ustąpienie objawów, a w fazie przedklinicznej opóźnia lub całkowicie powstrzymuje rozwój choroby. Przeszczepienie wątroby jest wskazane w ostrej niewydolności wątroby i w niewyrównanej marskości odpornej na leczenie.

Trientyna występuje w postaci dichlorowodorku (2HCl) i tetrachlorowodorku (4HCl). Objęty wnioskiem produkt leczniczy Cuprior, zarejestrowany przez EMA w 2017 roku, jest tetrachlorowodorkiem trientyny. Dichlorowodorek trientyny jest dostępny pod różnymi nazwami handlowymi – m.in. Syprine, zarejestrowany przez FDA. W listopadzie 2018 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w przedmiocie wydawania zgód na refundację leku Syprine. Stanowisko to podzielił w swojej rekomendacji Prezes AOTMiT. W latach 2018-2020 we wskazaniu choroba Wilsona sfinansowany został import docelowy na rzecz dwóch pacjentów (w wieku 9-11 lat) – w jednym przypadku był to lek Syprine, a w drugim lek Cuprior.

Obecnie w chorobie Wilsona finansowana ze środków publicznych jest penicylamina (produkt: Cuprenil, dostępny w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością ryczałtową 3,20 zł, limit: 59,51 zł). Z kolei wskazany przez eksperta klinicznego siarczan cynku Zincteral jest lekiem na receptę dostępnym w pełnej odpłatności.

Zgodnie z wnioskiem, do programu lekowego mają być kwalifikowane osoby: z rozpoznaniem choroby Wilsona, w wieku ≥ 5 lat, ze stwierdzoną nietolerancją leczenia D-penicylaminą i siarczanem cynku.

Dowody naukowe

Do analizy włączono dwa randomizowane badania typu cross-over TRIUMPH i TRIUMPH-2 oraz dwa retrospektywne badania Lariboisière study i Taylor 2009.

Badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 były przeprowadzone tylko na populacji dorosłej, a dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych trientyny 4HCl i 2HCl. Czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego substancji czynnej T_{max} dla trientyny 4HCl wynosił 2 godziny, a dla trientyny 2HCl 3 godziny. Absorpcja wyrażona za pomocą stężenia maksymalnego substancji aktywnej oraz pola pod wykresem krzywej zależności stężenia leku od czasu ekstrapolowanego do nieskończoności okazała się większa w przypadku 4HCl. Ostatnia stała szybkości eliminacji leku oraz czas jego półtrwania były zbliżone dla obu soli trientyny. Wyniki badania TRIUMPH-2 wskazały na liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę trientyny 4HCl.

Retrospektywne badanie Lariboisière study dotyczyło 43 pacjentów (w tym 11 pediatrycznych, ale nie wyodrębniono wyników dla tej populacji), którzy w latach 1970-2010 byli leczeni trientyną 4HCl lub 2HCl. Wyniki wskazały na podobną skuteczność (brak różnic statystycznych) obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję

pierścienia Kaysera-Fleischera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

Do badania Taylor 2009 włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, spośród których 3 dzieci przyjmowało trientynę w pierwszej linii leczenia (w tym 1 po wystąpieniu reakcji alergicznej na pierwsze podanie D-penicylaminy), a 13 zmieniło terapię z D-penicylaminy na trientynę (głównie z powodu rozwinięcia nietolerancji). Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia, przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AST i INR bądź tylko AST). Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii (mediana czasu do zmiany leczenia – 0,84 roku), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych (nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy). Wyniki badań laboratoryjnych, opisujących funkcjonowanie wątroby, uległy normalizacji u większości chorych, uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby.

W badaniach TRIUMPH i TRIUMPH-2 nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych. W trakcie badania Lariboisière study nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w ChPL Cuprior wskazuje, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, związanym z trientyną, są nudności. W trakcie leczenia może wystąpić poważna niedokrwistość z niedoboru żelaza i ciężkie zapalenie okrężnicy.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał na dichlorowodorek trientyny.

Liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, jest bardzo mała. Według eksperta klinicznego, dotyczy to 1-2% ogółu populacji osób z chorobą Wilsona.

Główne argumenty decyzji

Odnalezione zostały trzy rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania z pacjentami cierpiącymi na chorobę Wilsona. Zarówno amerykańskie wytyczne AASLD 2008 (aktualizacja 2009), jak i europejskie EASL 2012, przewidują, że początkowe leczenie pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno obejmować związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana. Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu u chorych bezobjawowych oraz tych będących w trakcie terapii podtrzymującej. Podczas leczenia solami cynku należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy krwi i w przypadku wzrostu zmieniać leczenie na środki chelatujące.

Stosownie natomiast do europejskich wytycznych ESPGHAN 2018, dzieci z niewyrównaną marskością wątroby powinny być leczone przy pomocy środków chelatujących lub soli cynku w połączeniu ze środkami chelatującymi, które mogą wykluczyć konieczność przeszczepu wątroby. Z uwagi na ich bezpieczeństwo, sole cynku (bardziej preferowane są jego octany) mogą być stosowane u dzieci przed wystąpieniem objawów. Ta sama interwencja może zostać zastosowana jako terapia podtrzymująca po procesie detoksykacji organizmu z miedzi wraz z chelatorami tak długo, jak poziom transaminaz w surowicy pozostaje w normie. W przypadku dzieci z oznakami ciężkiej choroby wątroby czy oznakami odbiegającymi od normy wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego zaleca się leczenie przy pomocy środków chelatujących.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2019, SMC 2019, ZiN 2020). Wskazano w nich na wysoką korzyść kliniczną, wynikającą ze stosowania produktu (bez wykazania korzyści nad 2HCl), przy korzystniejszym wpływie na budżet. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cuprior jest finansowany w 9 państwach UE i EFTA.

Wątpliwość budzi natomiast tytuł zaproponowanego programu lekowego, odwołujący się do kodu ICD-10: E83.01, jako że kodu takiego nie ma w obowiązującej obecnie w Polsce klasyfikacji. Finansowane ze środków publicznych świadczenia, dotyczące leczenia choroby Wilsona, odnoszą się do kodu ICD-10: E.83.0 (zaburzenia metabolizmu miedzi), który obejmuje również chorobę Menkesa.

W świetle opinii eksperta klinicznego, ocena efektu leczenia wymaga doświadczenia klinicznego, a jego brak może prowadzić do niepotrzebnego długoterminowego stosowania leku. Kwalifikacja do programu, monitorowanie leczenia i wyłączenie z niego powinno odbywać się w ośrodku referencyjnym, mającym doświadczenie w leczeniu choroby Wilsona.

Jak wynika z pozyskanej opinii eksperta, regularność leczenia oraz okresowa kontrola kliniczna i laboratoryjna są podstawą skuteczności terapii farmakologicznej. Brak kompleksowego programu, obejmującego niezbędną diagnostykę i długofalową opiekę nad chorymi, w ramach ośrodków referencyjnych, zwiększa ryzyko późnej diagnozy i niepowodzeń terapeutycznych. Proponowany program lekowy nie stanowi zasadniczego rozwiązania problemu diagnostyki i długofalowej opieki nad chorymi.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4331.46.2020 „Wnioski o objęcie refundacją leków Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: »Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)«”. Data ukończenia: 14.01.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy GMP-Orphan SA

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GMP-Orphan SA 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GMP-Orphan SA