



Rekomendacja nr 6/2021

z dnia 26 stycznia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją leku Cuprior (trientyna)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane jako główny komparator należy uznać dichlorowodorek trientyny, który jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego. Brak jest randomizowanych badań head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). Dwa główne badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 włączone do analizy dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych. Ponadto badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 były przeprowadzone wyłącznie na populacji dorosłej. W retrospektywnym badaniu Lariboisière study uczestniczyło 11 pediatrycznych pacjentów (na 43 chorych) jednakże nie wyodrębniono wyników dla tejże populacji.

Dwa główne badania włączone do analizy klinicznej TRIUMPH i TRIUMPH-2, dotyczą porównania trientyny 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). W zakresie parametrów farmakokinetycznych. Wyniki wskazały na liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę trientyny 4HCl.

W retrospektywnym badaniu Lariboisière przedstawione dane pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było w wieku powyżej 12 roku życia), leczonych trientyną 4HCl lub trientyną 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 retrospektywnego badania Taylor 2009 włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, mediana wieku wyniosła 10,5 roku. Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia (n=3) przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii (n=13) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną. Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby.

[REDAKTOWANE]
W analizie wpływu na budżet wnioskodawca przyjął założenie że wszyscy chorzy z populacji docelowej w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będą stosować produkt leczniczy Cuprior: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Należy mieć jednak na uwadze, że od 2018 lek Syprine był dostępny w ramach importu docelowego i pomimo tego w latach 2018-2020 został złożony wniosek tylko dla jednego pacjenta. Dodatkowo wydano również jedną zgodę u jednego pacjenta na leczenie lekiem wnioskowanym. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w jego długoletniej obserwacji nie pojawił się chory, u którego występowałyby działania niepożądane zarówno po podaniu penicylaminy jak i siarczaniu cynku, uniemożliwiające leczenie. Dodatkowo ekspert wskazał, że stosował u swoich pacjentów lek Syprine oraz inne formy trientyny bez uzyskania efektu. Powyższa opinia eksperta może tłumaczyć niewielką ilość wniosków o import docelowy leku Syprine.

Mając na względzie powyższe przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika, gdyż w ramach scenariusza istniejącego (uwzględniającego dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia) populacja powinna wynosić 1-2 pacjentów. [REDAKTOWANE]

Ekspert kliniczny dodatkowo w swojej opinii wskazuje jako możliwe niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją produktu Cuprior. Brak doświadczenia klinicznego może doprowadzić do niepotrzebnego długoterminowego stosowania leku, a nieregularne leczenie doprowadza do narastania objawów wątrobowych, często gwałtownych wymagających transplantacji. Dlatego u pacjentów dłużej leczonych w przypadku pogorszenia podanie trientyny nie jest uzasadnione. Dodatkowo mając na względzie wysoką cenę leku, pochopne podanie leku nie spowoduje poprawy efektów leczenia, a narazi budżet na ogromne koszty.

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie omawianej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Za ewentualną pozytywną rekomendacją przemawiają argumenty oparte o wytyczne kliniczne, dowody na skuteczność wnioskowanej interwencji oraz pozytywne rekomendacje refundacyjne, przy czym warunkiem sine qua non byłoby ograniczenie stosowania wnioskowanej interwencji do ośrodków mających największe doświadczenie w leczeniu

choroby Wilsona oraz zaproponowanie przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika, przed nadmiernymi kosztami.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cuprior (trientyna) tabletki powlekana, 150 mg, 72 tabl., EAN: 05350626000102 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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 jest rzadka, występuje na całym świecie z częstością $\sim 1/30\ 000$ (1-3/100 000). Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w dzieciństwie (>6. r. ż. lub wczesnej młodości). W okresie dziecięcym przeważają objawy uszkodzenia komórek wątrobowych. U osób dorosłych pierwsze objawy mogą mieć postać zaburzeń wątrobowych (40%) lub neurologicznych (40%) oraz zaburzeń psychicznych (15%), często występują też równolegle. Rzadko początkowymi objawami choroby są zaburzenia miesiączkowania i poronienia, zmiany kostno-stawowe oraz objawy dysfunkcji nerek. Postać z ostrą niewydolnością wątroby jest stanem zagrożenia życia. W innych postaciach choroby rokowanie po zastosowaniu leczenia jest dobre, również u chorych z marskością wątroby. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego prawdopodobnie nie jest zwiększone.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane jako główny komparator należy uznać dichlorowodorek trientyny, który jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego.

Dichlorowodorek trientyny jest dostępny pod różnymi nazwami handlowymi. Główne używane nazwy handlowe to: Syprine, Cufence, Metalite i Cuchel.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trientyna jest środkiem chelatującym miedź, którego zasadniczy mechanizm działania polega na eliminacji wchłoniętej miedzi z organizmu poprzez utworzenie trwałego kompleksu, który jest następnie eliminowany poprzez wydalanie z moczem. Trientyna może także chelatować miedź w układzie pokarmowym i w ten sposób hamować jej wchłanianie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cuprior jest przeznaczony do leczenia choroby Wilsona u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 4 badania:

- 2 randomizowane badania, typu cross-over dotyczące farmakokinetyki:
 - TRIUMPH – do badania włączono 49 zdrowych pacjentów u których oceniano farmakokinetykę pojedynczej dawki tetrachlorowodoru trientyny (trientyna 4HCl) i dichlorowodoru trientyny (trientyna 2HCl, preparat trientyny produkowany przez Univar BV) u dorosłych osób. Dla wyników dotyczących danych z zakresu farmakokinetyki odstąpiono od oceny istotności statystycznej.
 - TRIUMPH-2 – w badaniu oceniano farmakokinetykę trientyny 4HCl i trientyny 2HCl (Syprine), stosowanych w dawce niskiej i wysokiej u dorosłych osób. można dodać, że: 28 zdrowych ochotników otrzymało pojedyncze dawki produktu testowego – tetrachlorowodoru trientyny (Cuprior) w postaci 3 i 5 tabletek (150 mg trientyny-zasady na tabletkę), łącznie 450 mg i 750 mg;
- 2 retrospektywne badania:
 - Lariboisière study – obserwacyjne, jednoośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trientyny 4HCl i trientyny 2HCl (preparat trientyny produkowany przez Univar UK) w populacji osób dorosłych i dzieci z chorobą Wilsona. W analizie uwzględniono 43 z 248 zarejestrowanych chorych, w tym 11 pediatrycznych, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia. Analizowano dane chorych z okresu od 15.06.1970 do 1.07.2010 r., minimalny okres trwania jednej sekwencji leczenia wynosił 12 miesięcy. W sumie zidentyfikowano 57 sekwencji leczenia spełniających te kryteria, 13 sekwencji dla tetrachlorowodoru trientyny i 44 sekwencje dla dichlorowodoru trientyny;
 - Taylor 2009 – badanie uwzględniające dane pochodzące od 16 z 96 chorych z populacji pediatrycznej, zdiagnozowanych w King's College Hospital pomiędzy 1981 a 2006 rokiem, gdzie pacjenci byli leczeni trientyną 2HCl (brak danych który preparat trientyny był stosowany). Mediana okresu obserwacji wyniosła 6,43 roku (zakres: 0,78 – 18,6).

Warto zwrócić także uwagę, iż w 3 głównych badaniach włączonych do analizy klinicznej zastosowano dichlorowodorek trientyny produkowany przez różne firmy. W badaniu TRIUMPH i Lariboisière study pacjenci przyjmowali trientynę 2HCl produkowaną przez firmę Univar, w badaniu TRIUMPH-2 – przez Bausch Health Companies (Syprine).

Interpretując poniższe wyniki należy mieć na uwadze, że trientyna jest acetylowana do dwóch głównych metabolitów:

- MAT – N(1)-acetylotrietylenotetraminy;
- DAT – N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetraminy.

MAT może mieć wpływ na ogólną aktywność kliniczną produktu leczniczego Cuprior, jednak brak jest danych na temat jego udziału w łącznym wpływie produktu leczniczego Cuprior na stężenie miedzi. W przypadku badań mających na celu określenie biorównoważności analizowanych substancji po podaniu jednej dawki leku, zaleca się określenie zmiennych farmakokinetycznych takich jak:

- AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie – charakteryzujące ilość niezmiennego leku, który dostaje się do krwioobiegu:
 - AUC-t – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego pomiaru stężenia w czasie t;
 - AUC-∞ – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ekstrapolowane do nieskończoności;
- C_{max} – stężenie maksymalne substancji czynnej;
- t_{max} – czas, po którym osiągnięte jest C_{max}.

Parametry te opisują szybkość, z jaką substancja lecznicza dostaje się do krążenia po jej pozanaczyniowym podaniu.

Ocena farmakokinetyki

Zgodnie z wynikami badania TRIUMPH po doustnym podaniu pojedynczej dawki tetrachlorowodoru bądź dichlorowodoru trientyny, odpowiadającej 600 mg trientyny obserwowano szybką absorpcję substancji, mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosiła 2 godziny dla trientyny 4HCl i 3 godziny dla trientyny 2HCl. Stężenie maksymalne oraz pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC_{0-∞}) były większe dla trientyny 4HCl niż dla trientyny 2HCl (wzrost odpowiednio o ok. 68% i ok. 56%). Ostatnia stała szybkości eliminacji (λ_z) oraz biologiczny czas półtrwania leku (t_{1/2}) były zbliżone dla obu porównywanych soli trientyny. Czas połowicznej eliminacji (t_{1/2β}) wynosił 19,9 (8,7)h [średnia (SD)] dla trientyny 4HCl i 23,2 (20,8)h [średnia (SD)] dla trientyny 2HCl (obserwowano dużą zmienność pomiędzy wynikami poszczególnych uczestników badania).

Badanie pierwszej fazy TRIUMPH-2 dotyczyło porównania dwóch dawek trientyny 4HCl – niskiej (450 mg trientyny – zasady) oraz wysokiej (750 mg trientyny – zasady) (stosunek dawki wysokiej do niskiej: 1,67). Dla porównania tych dawek uzyskano różnice istotne statystycznie w zakresie

- C_{max} – uzyskano wynik niższy o 1400 ng/ml – MD= -1400 (-2057,68; -742,32);
- AUC_{0-t} – uzyskano wynik niższy o 7430 h·ng/ml – MD= -7430 (-11309,46; -3550,54);
- AUC_{0-∞} - uzyskano wynik niższy o 7450 h·ng/ml – MD= -7450 (-11401,11; -3498,89).

Uzyskane wyniki sugerują liniową zależność ekspozycji osoczowej leku od dawki trientyny.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania Lariboisière study ocenę przeprowadzono w zakresie:

- objawów hepatologicznych – po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy hepatologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej trientyną 4HCl otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 95,5% chorych przyjmujących trientynę 2HCl, różnica nie była istotna statystycznie;
- objawów neurologicznych – po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy neurologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej trientyną 4HCl otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 98% chorych przyjmujących trientynę 2HCl, różnica nie była istotna statystycznie;
- pierścieni Kaysera-Fleishera – obecność i zmiany wielkości pierścienia Kaysera-Fleishera były oceniane po zakończeniu każdej sekwencji leczenia. Wynik był klasyfikowany jako „powiększenie”, „zmniejszenie”, „zanik” lub „brak zmian”. Wśród chorych przyjmujących trientynę 4HCl zaobserwowano 1 przypadek powiększenia istniejącego pierścienia Kaysera-Fleishera, któremu nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych

i neurologicznych. W grupie leczonej trientyną 2HCl zaobserwowano 1 przypadek braku zmian wielkości pierścienia. We wszystkich pozostałych przypadkach raportowano zmniejszenie lub zanik pierścienia Kaysera-Fleishera. Nie zaobserwowano pojawiania się nowych pierścieni u chorych, u których wcześniej one nie występowały. Różnice nie były istotne statystycznie;

- parametrów biologicznych – oceniano podstawowe parametry dotyczące funkcjonowania wątroby oraz poziom miedzi w organizmie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Zgodnie z wynikami badania Taylor 2009 wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii (n=13) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną:

- 1 z powodu wystąpienia alergicznej wysypki – dziecko rozpoczęło terapię cynkiem, jednak po 5 latach z powodu postępującego uszkodzenia wątroby powróciło do leczenia trientyną i kontynuowało je z powodzeniem;
- 1 z powodu zbyt niskiego wydzielania miedzi z moczem podczas terapii trientyną;
- 1 z powodu zaprzestania leczenia po przeszczepieniu wątroby, którego dokonano z powodu postępującego uszkodzenia wątroby wynikającego prawdopodobnie z niestosowania się do zaleceń dotyczących leczenia.

Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby. Chelatacja z wykorzystaniem trientyny nie dała tak zadawalających efektów u chorych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi bądź psychiatrycznymi.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa trientyny 4HCl vs trientyny 2HCl wykonano na podstawie badania pierwszej fazy TRIUMPH oraz retrospektywnego badania Lariboisière study.

W badaniu TRIUMPH bezpieczeństwo stosowanych substancji oceniano na podstawie danych pochodzących od 24 osób, które przyjęły pojedynczą dawkę 600 mg trientyny-zasady w postaci trientyny 2HCl oraz 25 osób, które przyjęły taką samą dawkę trientyny-zasady w postaci trientyny 4HCl. W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zgonów ani zdarzeń niepożądanych.

Dane przedstawione w badaniu Lariboisière study pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było > 12 roku życia), którzy w latach 1984-2010 stosowali trientynę 4HCl, trientynę 2HCl, bądź oba związki w monoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Wyodrębniono 13 sekwencji leczenia trientyną 4HCl oraz 44 sekwencje terapii trientyną 2HCl. Skumulowane dane obejmują 186 pacjento-lat terapii trientyną 4HCl i 326 pacjento-lat terapii trientyną 2HCl.

W badaniu odnotowano:

- 2 zgony, oba w trakcie leczenia trientyną 2HCl. Przyczyną pierwszego zgonu był nowotwór ślinianki, drugiego – samobójstwo popełnione przez chorego z neurologicznymi objawami choroby Wilsona. Żaden zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem.
- następujące zdarzenia niepożądane zakwalifikowane jako ciężkie lub poważne (żadne ze zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu nie zostało uznane za związane ze stosowaną terapią):
 - w trakcie przyjmowania trientyny 4HCl doszło do jednego przypadku przerwania sekwencji leczenia z powodu ponownego wystąpienia u chorego pierścienia Kaysera-Fleischera. Pojawieniu się pierścienia nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych i neurologicznych choroby.

- w trakcie stosowania trientyny 2HCl odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie prowadzące do przerwania leczenia):
 - 2 przypadki pogorszenia neurologicznych objawów choroby Wilsona, które spowodowały konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;
- po 1 przypadku:
 - wzrostu stężenia miedzi w wątrobie bez jednoczesnego pogorszenia objawów hepatologicznych lub neurologicznych choroby, który spowodował konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;
 - toczenia u chorego u którego wystąpił on uprzednio w trakcie terapii D-penicylaminą. Wystąpienie toczenia spowodowało konieczność zastąpienia terapii dichlorowodorkiem trientyny terapią cynkiem;
 - przeszczepienia wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątroby. Po przeszczepieniu przerwano leczenie dichlorowodorkiem trientyny.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W raporcie wnioskodawca uwzględnił ponadto 2 badania: Brewer 2006 i Weiss 2013 niespełniające ustalonych wcześniej kryteriów włączenia ze względu na nieprawidłowy komparator oraz brak precyzyjnej informacji co do rodzaju stosowanej w badaniu soli trientyny. Z tego powodu wnioskodawca w raporcie przedstawił jedynie dane liczbowe dla ramienia trientyny, odstępując tym samym od obliczania współczynników oraz interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami:

- Brewer 2006 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo trientyny w skojarzeniu z cynkiem vs tetramolibdenianu w skojarzeniu z cynkiem;
- Weiss 2013 – retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii trientyną i D-penicylaminą.

Zgodnie z wynikami badania Brewer 2006 zaobserwowano, że u około 74% chorych stosowanie trientyny 2HCl powoduje brak pogorszenia objawów neurologicznych i hepatologicznych, które utrzymują się na poziomie zbliżonym do wyniku z początku terapii. U pozostałych chorych odnotowano nasilenie objawów choroby.

Analizowano także parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi oraz funkcjonowaniem wątroby. Po 8 tygodniach terapii zaobserwowano świadczący o aktywności leku wzrost ilości miedzi wydalanej z moczem oraz wzrost stężenia miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą. Po roku leczenia wymienione parametry mieściły się w granicach normy, świadcząc o dobrej skuteczności terapii trientyną.

Przed rozpoczęciem badania zbyt niski poziom albuminy (który może być wskaźnikiem nieprawidłowego funkcjonowania wątroby) występował u 39% (9/23) chorych. Po roku leczenia liczba chorych ze zbyt niskim stężeniem albuminy stanowiła 21% (3/14). Liczba chorych ze zbyt wysokim stężeniem AlAT i AspAT malała w trakcie terapii. Średnie wartości stężenia AlAT i AspAT zmieniały się w niewielkim zakresie w czasie terapii, jednak wśród chorych na chorobę Wilsona stężenie aminotransferaz przekraczające nieco górną granicę normy jest zjawiskiem powszechnym. Po roku leczenia 6 na 14 chorych miało zbyt wysokie stężenie AspAT, zbyt wysokie stężenie AlAT odnotowano u 10 na 14 chorych. Stężenie bilirubiny przekraczało górną granicę normy u 30% chorych (7/23) w momencie rozpoczęcia badania. Odsetek ten został zredukowany do 0% po roku leczenia.

W badaniu Weiss 2013 zaobserwowano, że w badanej populacji chorych stosowanie trientyny zarówno jako I, jak i II linii leczenia dało rezultaty w postaci poprawy stanu chorego, jednak efekt ten był lepszy wśród pacjentów z objawami choroby.

Analiza ogólnego, niezależnego od linii leczenia, wpływu trientyny na nasilenie objawów hepatologicznych i neurologicznych wykazała, że:

- u około 23% chorych obserwowano polepszenie stanu chorego w odniesieniu do objawów neurologicznych, u ok 20% w odniesieniu do objawów hepatologicznych. Nie osiągnięto jednak normy obowiązującej dla badanych parametrów;
- polepszenie stanu chorego, któremu towarzyszyło osiągnięcie normy przewidzianej dla analizowanych punktów końcowych było częstsze wśród pacjentów z objawami hepatologicznymi (ok. 20% chorych) niż neurologicznymi (ok. 3% chorych);
- u około 50% chorych nie obserwowano zmiany nasilenia objawów neurologicznych ani hepatologicznych w trakcie trwania badania;
- u około 16% chorych z neurologiczną manifestacją choroby i u 8,5% chorych z objawami hepatologicznymi nie zaobserwowano zmian w nasileniu objawów;
- pogorszenie stanu chorego stwierdzono u 8,5% chorych z objawami neurologicznymi i u ok. 3% chorych z hepatologiczną manifestacją choroby.

Analiza bezpieczeństwa terapii trientyną przeprowadzona na podstawie badania Weiss 2013 wykazała, że leczenie obarczone jest niewielkim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. 7% chorych przerwało terapię trientyną z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z ChPL Cuprior najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z trientyną są nudności. W trakcie leczenia może wystąpić poważna niedokrwistość z niedoboru żelaza i ciężkie zapalenie okrężnicy. Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany terapii u pacjenta z innego preparatu trientyny, ponieważ dawki podawane w przeliczeniu na trientynę – zasadę mogą nie odpowiadać dotychczasowym dawkom. Nie jest zalecane łączenie trientyny z cynkiem. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat ich jednoczesnego stosowania i nie można podać szczegółowych zaleceń odnośnie ich dawkowania.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż brak randomizowanych badań head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). Dwa główne badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 włączone do przeglądu dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania pierwotne, na podstawie których przeprowadzono analizę były badaniami otwartymi, co stanowi ograniczenie metodologiczne;
- nierównomierny rozkład chorych z objawami hepatologicznymi i neurologicznymi w grupach leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny;
- brak danych na temat dawek leku stosowanego w obu grupach. Dostępne są jedynie informacje o średniej dawce stosowanej w grupie badanej i kontrolnej;
- brak informacji na temat optymalizacji dawki leków i przydziału chorych do grup;
- brak dokumentacji opisującej zasady raportowania i analizy danych retrospektywnych;
- analizowano ograniczoną ilość parametrów, dane dotyczące pomiarów parametrów laboratoryjnych dostępne są jedynie dla części chorych;
- badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 obejmują populację węższą niż wnioskowana – badania są przeprowadzone wyłącznie w populacji dorosłej. W badaniu Lariboisière study uczestniczyło

11 pediatrycznych pacjentów (na 43 chorych) jednakże nie wyodrębniono wyników dla tejże populacji;

- w 3 głównych badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowano trientynę 2HCl produkowaną przez różne firmy. W badaniu TRIUMPH i Lariboisière study trientynę 2HCl produkowaną przez firmę Univar BV, w badaniu TRIUMPH-2 przez Bausch Health Companies/USA (Syprine). Natomiast w badaniu Taylor 2009 dotyczącego leczenia choroby Wilsona w populacji pediatrycznej brak jest danych na temat zastosowanego rodzaju soli trientyny;
- w badaniu Lariboisière study stosowany tetrachlorowodorek trientyny podawany był w postaci kapsułek, natomiast produkt leczniczy Cuprior występuje w postaci tabletek, dlatego też wyniki z tego badania należy interpretować z ostrożnością;
- dostępne dowody naukowe na temat bezpieczeństwa zastosowania porównywanych soli trientyny są ograniczone.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W przedłożonych analizach wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Cuprior w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą w ramach programu lekowego. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis) w 1-rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w związku z tym przyjęto założenie, że perspektywy są tożsame.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty monitorowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- przyjęcie wieku dla chorych na podstawie publikacji Weiss 2013 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce;

[REDACTED]

- ze względu na brak odnalezienia badań, w których jakość życia chorych mierzona byłaby za pomocą kwestionariusza EQ-5D w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji Schaefer 2015, w której dokonano pomiaru jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza SF-36. Wartości z kwestionariusza SF-36 zostały przekształcone w wartości z kwestionariusza EQ-5D w oparciu o mechanizm mapowania przedstawiony w publikacji Rowen 2009;
- całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne uwzględnione w analizie stanowią koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach;

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- brak jest natomiast wysokiej jakości badań randomizowanych III fazy head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku nad technologią aktualnie finansowaną, mając to na względzie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta), które zgodnie z założeniami analizy można uznać za tożsame. Wnioskodawca przyjął założenie że wszyscy chorzy z populacji docelowej w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będą stosować produkt leczniczy Cuprior:

[Redacted]

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty monitorowania.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Cuprior w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [Redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca nie przedstawił informacji o uwzględnieniu kosztów kwalifikacji do programu lekowego w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.
- pewne wątpliwości budzi uznanie ceny (komparatora) z serwisu Drugs.com za cenę hurtową brutto. Zgodnie z Art. 7 ust. 7 ustawy o Refundacji wydaje się zasadnym uwzględnienie marży.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10: E83.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10: E83.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Dodatkowo ekspert kliniczny w swojej opinii wskazuje jako możliwe niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją produktu Cuprior. Brak doświadczenia klinicznego może doprowadzić do niepotrzebnego długoterminowego stosowania leku, a nieregularne leczenie doprowadza do narastania objawów wątrobowych, często gwałtownych wymagających transplantacji. Dlatego u pacjentów dłużej leczonych w przypadku pogorszenia podanie trientyny nie jest uzasadnione. Dodatkowo mając na względzie wysoką cenę leku, pochopne podanie leku nie spowoduje poprawy efektów leczenia, a narazi budżet na ogromne koszty.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[redacted] wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami cierpiącymi na chorobę Wilsona:

- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2018 (Europa);
- European Association for the Study of Liver (EASL) 2012;
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2008.

Według wytycznych praktyki klinicznej początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować sole cynku, przy czym jedynie wytyczne ESPGHAN 2018 wskazują, że preferowane są octany cynku.

Istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest także ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

U pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona niejednokrotnie konieczną interwencją jest przeszczep wątroby.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- Zorginstituut Nederland (ZiN) 2020;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020.

Wszystkie rekomendacje pozytywnie się odnoszą do wnioskowanej technologii. W rekomendacjach wskazano wysoką korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania produktu (bez wykazania korzyści nad dichlorowodorkiem trientyny) przy korzystniejszym wpływie na budżet.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cuprior jest finansowana w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Francja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.684.2020.15.MN) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu 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)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. 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)”
2. Raport nr OT.4331.46.2020. Wnioski o objęcie refundacją leków Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”