



## **Rekomendacja nr 115/2018**

**z dnia 21 listopada 2018 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: choroba Wilsona.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na badaniach Weiss 2013, Brewer 2008 i Brewer 2006 oraz przeglądzie dokumentacji medycznej i literatury Taylor 2008. Uwzględnione badania porównywały trientynę z tetratiomolibdenianem amonu (Brewer 2006, Brewer 2008) oraz oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chelatorów - D- penicylaminy i trientyny (Weiss 2013). Włączona publikacja Taylor 2008 oceniała skuteczność leczenia trientyną jako terapii chelatującej w populacji pediatrycznej, u której zdiagnozowano chorobę Wilsona. Mając jednak na względzie istotne ograniczenia wnioskowania w oparciu o wyniki porównania w badaniach randomizowanych (porównanie ocenianego leku z technologią uznawaną przez wytyczne za eksperymentalną i prawdopodobnie niestanowiącą polskiej praktyki klinicznej, stosowanie innego aktywnego leczenia mogącego wpływać na wyniki), za bardziej wiarygodne należy uznać wyniki pochodzące z badania Weiss 2013.

Wyniki badania Weiss 2013 wskazują, że środki chelatujące są skutecznymi terapiami dla większości pacjentów z chorobą Wilsona. D-penicylamina i trientyna dają porównywalne wyniki terapii, chociaż D-penicylamina miała wyższy wskaźnik częstości zdarzeń niepożądanych.

Badanie Brewer 2006 i jego kontynuacja Brewer 2008, wykazały, że zarówno pacjenci otrzymujący tetratiomolibdenian amonu, jak i trientynę odzyskiwali średnio 60% funkcji



neurologicznych w przeciągu 2 lat terapii. Odnotowano także poprawę zdolności mowy u pacjentów, ale nie w takim samym stopniu jak regeneracja funkcji neurologicznych. Analiza profilu bezpieczeństwa w ww. badaniach wykazała, że terapia trientyną ma mniej skutków ubocznych w porównaniu z terapią tetratiomolibdenianem amonu w przypadku dawek zastosowanych w badaniu i 8 tygodniowej obserwacji.

Natomiast z analizy Taylor 2008 wynika, trientyna jest głównie stosowana jako terapia drugiego rzutu, gdy występują poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem penicylaminy.

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują trientynę jako jedną z opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Eksperti wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Syprine w leczeniu choroby Wilsona. Zastosowanie trientyny jest zasadne w przypadku braku tolerancji penicylaminy, niskiej skuteczności leczenia preparatami cynku, a także w przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: toczeń, uszkodzenie nerek, zmiany skórne, przy początkowym leczeniu penicylaminą (do roku).

Z uwagi na brak danych dotyczących liczebności populacji docelowej niemożliwe było oszacowanie wpływu na budżet rozpoczęcia wydawania zgód na refundację ocenianego produktu leczniczego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

### **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. Toksyczny wpływ gromadzenia miedzi objawia się najbardziej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, powodując uszkodzenie jego struktur, martwicę komórek nerwowych i, wtórnie, powstawanie jamistości tkanki nerwowej.

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 choroby Wilsona z ostrą niewydolnością wątroby jest stanem zagrożenia życia. W innych postaciach choroby rokowanie po zastosowaniu leczenia jest dobre, również u chorych z marskością wątroby.

Choroba Wilsona jest rzadka, występuje na całym świecie z częstością 1-3 na 100 tys. osób, przy czym nie są znane dokładne szacunki dla populacji polskiej.

## Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne należy wskazać, że 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 bądź octany cynku. Rolę leczenia wspomagającego pełnią antyoksydanty, w tym głównie witamina E. Jednocześnie wytyczne podkreślają, że w przypadku pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensovanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją. W wytycznych wymienia się również terapię eksperymentalną tetratiomolibdenianem amonu, który nie został zarejestrowany na terenie Europy. Dodatkowo rekomendacje wskazują, że istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, w szczególności w pierwszym roku leczenia.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych głównymi technologiami alternatywnymi wobec Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg w ocenianym wskazaniu są:

- Cuprenil (penicillaminum) – lek refundowany ze środków publicznych; zgodnie z ChPL wskazany do stosowania w chorobie Wilsona w przypadku nietolerancji na penicylaminę.
- preparaty cynku – leki nierefundowane, ale dopuszczone do obrotu na terytorium RP:
  - Zincteral (Zinci sulfas), 45 mg, tabletki powlekane – zgodnie z ChPL wskazany jest w leczeniu wspomagającym choroby Wilsona, szczególnie u pacjentów nietolerujących penicylaminę;
  - Wilzin (Zinc acetate), kapsułka twarda, 25 mg lub 50 mg – zgodnie z ChPL wskazany jest w leczeniu choroby Wilsona.

Ponadto z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w latach 2016-2018 wydano zgody na sprowadzenie leków:

- Syprine (3 zgody na 9 opakowań);
- Trientine dihydrochloride (1 zgoda na 6 opakowań);
- Wilzin (1 zgoda na 7 opakowań),

w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniu choroba Wilsona.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg jest lekiem zawierającym substancję czynną chlorowodorek trientyny. Chlorowodorek trientyny to dichlorowodorek N, N'-bis (2-aminoetylo) -1,2-etanodiaminy. Jest to biały lub jasnożółty, krystaliczny, higroskopijny proszek, łatwo rozpuszczalny w wodzie, słabo rozpuszczalny w metanolu, rozpuszczalny w etanolu i nierozpuszczalny w chloroformie i eterze. Chlorowodorek trientyny jest związkiem chelatującym do usuwania nadmiaru miedzi z organizmu.

Lek Syprine został zarejestrowany wyłącznie przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Syprine wskazany jest w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona z nietolerancją penicylaminy.

Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku.

## 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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oparto na następujących dowodach:

- Badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tetratiomolibdenianu amonu oraz trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona:
  - Brewer 2006 – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, dwuramienne. Do badania włączono 48 pacjentów. Pacjenci otrzymywali 500 mg chlorowodoru trientyny 2 razy dziennie lub 20 mg tetratiomolibdenianu (TM) 3 razy dziennie z posiłkami i 20 mg 3 razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni. Pacjenci w obu ramionach otrzymywali 50 mg cynku dwa razy dziennie pomiędzy posiłkami. Po zakończeniu hospitalizacji pacjenci kontynuowali leczenie podtrzymujące cynkiem. Okres obserwacji to 3 lata (po 8-tygodniowej hospitalizacji raz w roku przez 3 lata oceniano stan neurologiczny i mowę).
  - Brewer 2008 (kontynuacja badania Brewer 2006) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, dwuramienne. W pierwszym ramieniu pacjenci otrzymywali tetratiomolibdenian amonu (TM) 20 mg trzy razy dziennie wraz z posiłkami i 20 mg trzy razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni, natomiast w drugim ramieniu pacjenci otrzymywali 500 mg chlorowodoru trientynowego dwa razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni. Pacjenci w obu ramionach otrzymywali 50 mg cynku dwa razy dziennie pomiędzy posiłkami. Po zakończeniu hospitalizacji pacjenci otrzymywali cynk 3 razy dziennie. Okres obserwacji to 3 lata (po 8-tygodniowej hospitalizacji raz w roku przez 3 lata oceniano stan neurologiczny i mowę);
- Badania retrospektywne:
  - Weiss 2013 – badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chelatorów (D-penicylaminy i trientyny). Do badania włączono 380 pacjentów z chorobą Wilsona z ośrodków w Niemczech i Austrii oraz 25 pacjentów z rejestru EUROWILSON. Wyniki oceniano po 6, 12, 24, 36 i 48 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;
  - Taylor 2008 – przegląd retrospektywny, którego celem była analiza doświadczenia ośrodka z leczenia trientyną jako terapii chelatującej oraz dokonanie krytycznego przeglądu literatury dotyczącej stosowania trientyny u pacjentów z chorobą Wilsona i porównanie z własnym doświadczeniem. W ramach analizy oceniono dokumentację 96 pacjentów pediatrycznych z 78 rodzin, u których zdiagnozowano chorobę Wilsona w ośrodku w latach 1981-2006. Ocena skuteczności leczenia opierała się na normalizacji badań czynności wątroby i ustaniu objawów.

## Skuteczność

### Weiss 2013

Wyniki badania Weiss 2013 wykazały istotnie statystycznie wyższy wskaźnik pogorszenia neurologicznego u 4 z 20 (20%) pacjentów z objawami neurologicznymi stosujących trientynę w porównaniu z 6 z 114 (5,3%) pacjentów stosujących DPA. Pogorszenie neurologiczne obserwowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów otrzymujących D-penicylaminę (6 z 295) w porównaniu do pacjentów otrzymujących trientynę (4 z 38) w ramach pierwszej linii leczenia.

Badanie Weiss 2013 wykazało także, że:

- podawanie chelatorów w terapii drugiej linii, powodowało mniejszą poprawę stanu zdrowia, jednakże nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DPA a terapią trientynową;
- nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości poprawy stanu zdrowia pomiędzy DPA i trientyną u pacjentów z objawowymi neurologicznymi;
- w 48 miesiącu po zastosowanym leczeniu z udziałem czynnika chelatującego, pogorszenie stanu zdrowia ze strony narządu wątroby stwierdzono u 4 z 333 pacjentów;
- poprawę czynności wątroby obserwowano u ponad 90%, a poprawę neurologiczną u ponad 55% pacjentów wcześniej nieleczonych, przy braku istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi terapiami;
- stosowanie chelatorów w terapii pierwszego rzutu, przy braku istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi terapiami:
  - poprawę stanu zdrowia u 185 z 204 (90,7%) pacjentów stosujących D-penicylaminę (DPA) i 25 z 27 (92,6%) pacjentów stosujących trientynę;
  - u 15 z 204 (7,4%) pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby stosujących DPA obserwowano stabilność choroby (stabilność parametrów wątrobowych), w porównaniu z 2 z 27 (7,4%) pacjentami otrzymującymi trientynę;
  - pogorszenie czynności wątroby lub progresję przewlekłej choroby wątroby terapii zanotowano u 4 z 204 (2%) pacjentów leczonych DPA;
- stosowanie chelatorów w terapii drugiego rzutu, przy braku istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi terapiami:
  - u 4 z 16 (25%) pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby stosujących DPA obserwowano stabilność choroby (stabilność parametrów wątrobowych), w porównaniu z 10 z 45 (22,2%) pacjentami otrzymującymi trientynę;
  - pogorszenie czynności wątroby lub progresję przewlekłej choroby wątroby terapii zanotowano u 4 z 45 (8,9%) pacjentów otrzymującymi trientynę;
  - pogorszenie neurologiczne dotyczyło 1 z 13 (7,3%) pacjentów leczonych DPA oraz 8 z 51 (15,7%) pacjentów stosujących trientynę.

### Brewer 2008

W ramach badania Brewer 2008 odnotowano istotnie statystycznie różnice w zakresie zdolności mowy:

- zdolność mowy pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych wynosiła 4,6 pkt;
- zdolność mowy pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych wynosiła 3,3 pkt,

gdzie niższy wynik oznacza poprawę.

Ponadto badanie Brewer 2008 wykazało, że nieistotnie statystycznie:

- pogorszenie objawów neurologicznych występowało znacznie częściej u pacjentów stosujących trientynę niż u pacjentów stosujących TM;
- nieznaczne pogorszenie zdolności mowy występowało u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych;
- pogorszenie objawów ze strony układu neurologicznego prognozowało mniejsze szanse przeżycia;
- po 1 roku leczenia cynkiem odnotowano niższe wartości stężenia miedzi w moczu i osoczu w obu grupach;
- odnotowano 4 zgony w grupie 7 pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych, natomiast 2 zgony w grupie 41 pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych.

#### Brewer 2006

W ramach badania Brewer 2006 odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie pogorszenia neurologicznego u pacjentów stosujących trientynę niż u pacjentów stosujących TM (trientyna: 26% vs. TM: 4%).

Badanie Brewer 2006 wykazało:

- w grupie 23 pacjentów stosujących trientynę:
  - spośród 6 pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych:
    - odnotowano 3 zgony;
    - u 2 pacjentów pogorszenie neurologiczne spowodowało ciężkie, trwałe upośledzenie neurologiczne;
    - u 1 pacjenta nastąpiła poprawa;
  - odnotowano 1 zgon spośród 17 pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych;
  - u 1 pacjenta rozwinęła się niedokrwistość/leukopenia;
- w grupie 25 pacjentów stosujących TM:
  - u 3 pacjentów stwierdzono niedokrwistości i (lub) leukopenię;
  - u 4 pacjentów zwiększyła się aktywność aminotransferaz.

Ponadto wyniki badania Brewer 2006 wykazały, że:

- w ciągu 2 lat terapii zarówno pacjenci otrzymujący TM jak i trientynę odzyskiwali średnio 60% funkcji neurologicznych;
- w ciągu 3 lat dalszej terapii pacjenci początkowo leczeni TM odzyskiwali średnio 81% swojej funkcji neurologicznej, a pacjenci leczeni trientyną 51%;
- w obu grupach pacjentów odnotowano poprawę zdolności mowy, ale nie w takim stopniu jak regeneracja funkcji neurologicznych.

#### Taylor 2008

W wyniku analizy dokumentacji 96 pacjentów pediatrycznych z chorobą Wilsona stwierdzono, że stosowanie trientyny jako terapii chelatującej powoduje normalizację funkcji wątroby u większości

dzieci, u których choroba była bezobjawowa lub występowały symptomy wątrobowe (*ang. hepatic-only presentation*). Jednak trientyna nie łagodziła objawów u dzieci, którym towarzyszyły neurologiczne lub psychiatryczne objawy choroby Wilsona. Tylko jedno dziecko wymagało transplantacji wątroby z powodu postępującej choroby wątroby, prawdopodobnie z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

### *Bezpieczeństwo*

#### Weiss 2013

Przerwanie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie częstsze u pacjentów leczonych DPA w porównaniu z grupą leczoną trientyną (DPA: 94/326 (28,8%) vs. trientyna: 10/141 (7,1%)).

W analizowanym okresie obserwacji (48 miesięcy) 12 pacjentów przeszło transplantację wątroby z powodu niewydolności wątroby, w tym 9 pacjentów z grupy 326 pacjentów stosujących DPA oraz 3 pacjentów z grupy 141 pacjentów stosujących trientynę.

#### Brewer 2008

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta stosującego trientynę (niedokrwistość i/lub leukopenia) oraz u 7 pacjentów stosujących TM, w tym u 4 wystąpiło podwyższone stężenie aktywności aminotransferaz, a u 3 wystąpiła niedokrwistość i/lub leukopenia.

#### Brewer 2006

Występowanie działań niepożądanych odnotowano:

- u 7 pacjentów stosujących terapię TM, w tym u 3 stwierdzono anemię i/lub leukopenię, a u 4 pacjentów zanotowano zwiększoną aktywności aminotransferaz;
- u 1 pacjenta stosującego trientynę rozwinęła się niedokrwistość.

#### Taylor 2008

Leczenie trientyną zostało przerwane u trojga dzieci. U jednego pacjenta rozwinęła się alergiczna wysypka i rozpoczął on terapię cynkiem, po 5,1 latach monoterapii cynkiem, powtórzenie biopsji wątroby wykazało zwiększenie stężenia miedzi w wątrobie (295 µg / g suchej masy) i trwające uszkodzenie wątroby; dlatego też leczenie trientyną zostało wznowione i była dobrze tolerowana. Rok później poziom miedzi w wątrobie został zredukowany do 107 µg / g suchej masy. Drugie dziecko zostało poddane z powrotem terapią penicylaminą 3,9 roku po rozpoczęciu leczenia trientyną z powodu niskiego wydzielania miedzi. Trzeci pacjent miał utrzymującą się nieprawidłową czynność wątroby i wymagał transplantacji wątroby w wieku dorosłym 8,2 roku po postawieniu diagnozy. Było to spowodowane postępującą chorobą wątroby prowadzącą do dekompensacji, nawet podczas terapii chelatowej, prawdopodobnie w wyniku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków *ang.* European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków *ang.* Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku zawierającego trientynę.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Syprine na podstawie informacji odnalezionych na stronie producentów Syprine wskazują, że badania kliniczne z udziałem leku Syprine wykazały występowanie takich efektów niepożądanych jak: niedobór żelaza oraz występowanie stanów wpływający na system odpornościowy znany również jako układowy toczeń rumieniowaty. Dodatkowo w trakcie wprowadzenia leku na rynek odnotowano występowanie takich efektów

niepożądanych jak: nieprawidłowe lub niekontrolowane skurcze mięśni, skurcze mięśni oraz chorobę immunologiczną wpływającą na mięśnie znaną jako *myasthenia gravis*.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W badaniach Brewer 2006 i Brewer 2008 wszyscy pacjenci (niezależnie od ramienia badania) otrzymywali dodatkowo cynk, zaś leczenie solami bądź octanami cynku jest zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów terapią alternatywną do ocenianej. Tym samym podawanie cynku stanowi dodatkowe aktywne leczenie, które może mieć wpływ na wielkość efektów zdrowotnych odnotowywanych w badaniach. Z kolei w przypadku badania Weiss 2013 wskazano, że pacjenci przyjmujący cynk lub terapię skojarzoną cynk i chelator byli wykluczani z badania. W publikacji Taylor 2008 nie odniesiono się do tego zagadnienia.
- Badania Brewer 2006 i Brewer 2008 porównują ocenianą interwencję z terapią tetratiomolibdenianu amonu, uznawaną przez wytyczne kliniczne za leczenie eksperymentalne. Polscy eksperci nie wymienili tej terapii jako opcjonalnej dla pacjentów z chorobą Wilsona. Ponadto tetratiomolibden amonu nie jest zarejestrowany na terenie Europy. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem nie stanowi on realnej praktyki klinicznej w warunkach polskich, a porównanie dokonane w ramach ww. badań ma znikomą wartość informacyjną.
- Liczebność populacji w badaniach randomizowanych Brewer 2006 i Brewer 2008 była mała, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków, chociaż należy mieć na względzie, że choroba Wilsona jest schorzeniem rzadkim. Bardziej liczną próbę uzyskano w retrospektywnym badaniu Weiss 2013, przy czym z uwagi na rodzaj badania jest ono niżej klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych, jednakże mając na względzie wskazane wyżej istotne ograniczenia dotyczące porównań w badaniach randomizowanych, za bardziej wiarygodne należy uznać wyniki pochodzące z badania Weiss 2013.

Na niepewność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

W badaniu Weiss 2013 większość pacjentów (ponad połowa) miała wyłącznie objawy wątrobowe, jedynie niewielka część uczestników manifestowała również objawy neurologiczne. W praktyce klinicznej zazwyczaj dopiero zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne stanowią pierwsze objawy, pozwalające na rozpoznanie choroby Wilsona. Tym samym zajęcie układu nerwowego może oznaczać późniejsze stadium choroby, zaś wyjściowy stan pacjentów może rzutować na efektywność prowadzonego leczenia.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### 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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego produktu leczniczego.

**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. 2015 poz. 345)**

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.

Nie dotyczy.

**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.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2018 wydano trzy zgody na wprowadzenie produktu leczniczego Syprine (trientyna) w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 9 opakowań. Jednocześnie Minister Zdrowia nie wydał zgody na refundację powyższego produktu leczniczego.

Według danych amerykańskiego portalu DRUGS.COM, opakowanie Syprine zawierające 100 kapsułek á 250 mg kosztuje 22 211\$.

Ponadto w Europie zarejestrowany jest preparat generyczny Cuprior (trientyna). Jednakże nie uzyskano danych kosztowych dla tego produktu.

Brak danych dotyczących przyszłej wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania leku Syprine skutkuje brakiem możliwości oszacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii lekowej.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **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.*

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2008, 2009 (USA);
- European Association for the Study of Liver (EASL) 2012 (Europa);
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (AASLD) 2018 (Europa).

Należy wskazać, że wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie związków chelatujących (D-penicylaminy, trientyn) w początkowym leczeniu farmakologicznym pacjentów z objawami choroby Wilsona. Natomiast stosowanie tetratiomolibdenianu amonu jest wskazywane jako terapia eksperymentalna. Dodatkowo w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną wytyczne zalecają stosowanie soli bądź octanów cynku. Rekomendowane są również antyoksydanty, w szczególności witamina E, jako leczenie wspomagające.

Wszystkie rekomendacje podkreślają, że istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

Ponadto wytyczne wskazują, że przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona.

Na stronie The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) odnaleziono informację, że lek zawierający trientine dihydrochloride, kap. 300 mg znajduje się na liście leków szpitalnych w Nowej Zelandii, finansowanych ze środków publicznych.

Ponadto na stronie Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) odnaleziono informację o przeprowadzonym skróconym raporcie dotyczącym oceny trientyny w chorobie Wilsona.

Autorzy raportu odnaleźli jeden przegląd systematyczny i trzy badania non-RCT dotyczące skuteczność klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trientyny w leczeniu choroby Wilsona, jednak nie przedstawiono informacji odnoszących się do efektywności kosztowej leku.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.06.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3077.2018.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu: Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona.
2. Raport nr OT.4311.28.2018 „Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” z dn. 17 października 2018 r.