



## Rekomendacja nr 5/2020

z dnia 6 lutego 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Wilzin (octan cynku) we wnioskowanym wskazaniu.

Jako technologię alternatywną możliwą do zastosowania w chorobie Wilsona wybrano dostępny na polskim rynku lecz nier refundowany produkt leczniczy zawierający siarczan cynku.

Warto jednak mieć na uwadze, że w przypadku nietolerancji siarczaniu cynku oraz penicylaminy, a więc prawdopodobnie najczęściej występującej sytuacji, w której będzie składany wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin, brak jest alternatywnych technologii możliwych do zastosowania u pacjentów z chorobą Wilsona.

W ramach oceny skuteczności odnaleziono przegląd systematyczny oraz szereg badań jednoramiennych. Badania te w znacznej większości wskazują niższy poziom dobowego wydalania miedzi z moczem, od pierwszych miesięcy stosowania soli cynku u pacjentów z chorobą Wilsona. Dodatkowo odnotowywano spadki poziomu wolnej miedzi w surowicy. Powyższe spadki poziomów sugerują skuteczność wnioskowanej terapii, należy jednak mieć na uwadze, że są to obserwacyjne badania jednoramienne, zatem wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia jest dobrze tolerowana, a występujące działania niepożądane mają łagodny charakter.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, 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 cynku, przy czym jedynie wytyczne ESPGHAN 2018 wskazują, że preferowane są octany cynku.

Zgodnie z otrzymanymi danymi, produkt leczniczy Wilzin nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Warto wskazać, że koszt wnioskowanego produktu leczniczego za opakowanie jest kilkakrotnie wyższy od obecnie dostępnej, choć niefinansowanej ze środków publicznych, technologii lekowej w postaci siarczanu cynku.

Roczne koszty brutto stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w oszacowanej populacji wynosiłyby od około 60 tys. zł do blisko 380 tys. zł. Należy mieć na uwadze, że przy jednakowych założeniach, stosowanie produktu leczniczego Zincteral (siarczan cynku) generuje koszty od około 1,5 tys. zł do około 9 tys. zł.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Wilzin 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 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Choroba Wilsona, czyli zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe, jest skutkiem nadmiernego gromadzenia się miedzi w tkankach. Choroba Wilsona jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Podłożem choroby jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów. 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**

Uznano, że w leczeniu choroby Wilsona komparatorem dla octanu cynku jest siarczan cynku.

W Polsce dostępny jest 1 produkt leczniczy zarejestrowany we wskazaniu choroba Wilsona, zawierająca siarczan cynku: Zincteral – produkt nierefundowany ze środków publicznych w Polsce.

Siarczan cynku jest wskazywany zarówno przez wytyczne, jak i ekspertów klinicznych, jako terapia alternatywna dla octanu cynku.

Ponadto technologią finansowaną ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jest penicylamina (Cuprenil), jednakże zgodnie ze stanowiskiem ekspertów, stosowany jest on najczęściej u pacjentów z objawami choroby (głównie wątrobowymi), natomiast sole cynku, w tym octan cynku, stosuje się najczęściej u pacjentów u których nie wystąpiły jeszcze objawy chorobowe oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów, u których uzyskano poprawę. Potwierdzone jest to również w Charakterystyce Produktu Leczniczego Wilzin gdzie wskazano, iż Wilzin *nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym [np. penicylaminą – przyp. AOTMiT]; z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego preparatem Wilzin.*

Uwzględniając powyższe penicylamina, nie została uznana za alternatywną technologię lekową dla wnioskowanej.

W przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia produktami zawierającymi siarczan cynku lub penicylaminę, octan cynku (Wilzin) nie posiada komparatorów stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Należy zwrócić uwagę, że na rynku dostępne są jeszcze dwa preparaty zawierające cynk: Zincas forte (cynku wodorooasparagininian dwuwodny, *Zinci hydroaspartas*, 27 mg Zn<sup>2+</sup>) oraz Zinkorot (cynku orotonian dwuwodny, *Zinci orotas dihydricus*, 25 mg Zn<sup>2+</sup>), będące produktami leczniczymi stosowanymi bez recepty lekarza (OTC, ang. *over-the-counter drugs*), jednak niezarejestrowanymi w leczeniu choroby Wilsona. Uwzględniając brak rejestracji w danym wskazaniu oraz fakt, że eksperci nie wskazali ich jako technologii alternatywnych, nie zostały uznane jako komparatory dla wnioskowanej technologii lekowej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Wilzin zarejestrowany jest w postaci kapsułek twardych zawierających 25 mg cynku (w postaci 83,92 mg dwuwodnego octanu cynku).

Dwuwodny octan cynku nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym. Z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego preparatem Wilzin.

Wnioskowane wskazanie jest spójne z zarejestrowanym.

### **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.*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dowody naukowe odnoszące się do zastosowania octanu cynku w populacji z Chorobą Wilsona:

- Przegląd systematyczny Anderson 1998: celem przeglądu była m.in. ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa i schematów dawkowania terapii octanem cynku w chorobie Wilsona. Do przeglądu włączono pięć największych badań:
  - W 4 prospektywnych badaniach obserwacyjnych opisano skuteczność i bezpieczeństwo octanu cynku:
    - Brewer 1994 – liczba pacjentów: 13 bez symptomów chorobowych i wcześniej nieleczonych; okres obserwacji: maksymalnie 9 lat;
    - Brewer 1989 – liczba pacjentów: 11 wcześniej nieleczonych; okres obserwacji: 8-37 miesięcy;
    - Brewer 1987 – liczba pacjentów: 12 w tym 11 leczonych wcześniej penicylaminą; okres obserwacji: 12-20 miesięcy;
    - Brewer 1983 – liczba pacjentów: 5 pięciu leczonych wcześniej penicylaminą; sprawdzano bilans miedzi po 8 i 13 dniach terapii octanem cynku.
  - W 1 opisano skuteczność i bezpieczeństwo siarczanu cynku:
    - Hoogenraad 1987 – prospektywne badanie obserwacyjne; liczba pacjentów: 27 pacjentów w tym 9 leczonych od początku siarczanem cynku i 18 u których terapię penicylaminą zastąpiono terapią siarczanem cynku.
- Brewer 1998 – prospektywne badanie obserwacyjne; liczba pacjentów: 141; mediana czasu obserwacji w całej populacji wyniosła 4,8 roku;
- Brewer 2001 – prospektywne badanie obserwacyjne; liczba pacjentów: 34; czas obserwacji: 1,3-7,6 roku;
- Bruha 2011 – badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 117; okres obserwacji wyniósł średnio 15,1 lat ( $\pm 10$ );
- Santiago 2015 – badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 26; mediana okresu obserwacji wyniosła 5 lat (2-8);
- Camarata 2019 – badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 59; mediana okresu obserwacji: 26 lat.

Dodatkowo przedstawiono przegląd systematyczny NICE z 2017 roku. Do przeglądu włączono 2 przeglądy systematyczne: Wiggelinkhuizen 2009 (1 badanie RCT, 12 badań obserwacyjnych), Chen 2015 (17 badań obserwacyjnych) oraz 6 badań obserwacyjnych: Członkowska 2014, Chang 2013, Wiernicka 2013, Brewer 2001, Shimizu 2010, Sinha 2008.

### *Skuteczność*

#### Przegląd systematyczny Anderson 1998

##### Brewer 1994

Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie niższy poziom dobowego wydalania miedzi z moczem w stosunku do wartości wyjściowej (157  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) w 2. (średnia = 115  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) i 3. roku (średnia = 116  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) obserwacji.

W 1., 4. i 5. roku obserwacji różnica nie była istotna statystycznie, natomiast w latach 6-9 nie było możliwe wykonanie analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczbę obserwowanych pacjentów.

Autorzy badania wskazują, że u pacjentów z chorobą Wilsona rzadko udaje się osiągnąć normalne wartości poziomu miedzi wydalanej z moczem (tj. 20-50  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) w pierwszych latach leczenia, zatem wartości  $\leq 125\ \mu\text{g}/24\text{ h}$  oznaczają właściwą kontrolę choroby.

#### Brewer 1989

Zaobserwowano spadek zarówno dobowego wydalania miedzi z moczem (średnia wartość wyjściowa = 223  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ; średnia z obserwacji = 109  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), jak i poziomu wolnej miedzi w surowicy (średnia wartość wyjściowa = 32  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; średnia z obserwacji = 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), przy czym w przeglądzie nie wskazano czy zaobserwowane w badaniu różnice są istotne statystycznie.

U żadnego z obserwowanych pacjentów nie rozwinęły się objawy wątrobowe, a wszystkich ośmiu bezobjawowych pacjentów nie rozwinęło objawów choroby Wilsona.

#### Brewer 1987

Stan wszystkich pacjentów pozostawał stabilny (bez nasilenia objawów choroby). Zaobserwowano spadek zarówno poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem (średnia wartość wyjściowa = 89  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ; średnia z obserwacji = 73  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), jak i poziomu wolnej miedzi w surowicy (średnia wartość wyjściowa = 19,1  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ; średnia z obserwacji = 14,7  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), przy czym w przeglądzie nie wskazano czy zaobserwowane w badaniu różnice są istotne statystycznie. W badaniu zaobserwowano także 2-3-krotny wzrost koncentracji cynku w wątrobie, przy braku pogorszenia jej funkcji.

#### Brewer 1983

U 5 pięciu pacjentów leczonych wcześniej penicylaminą sprawdzano bilans miedzi po 8-13 dniach terapii octanem cynku. U wszystkich pacjentów bilans ten był ujemny i wynosił od -20 do -440  $\mu\text{g}/\text{dzień}$ .

#### Hoogenraad 1987

U pacjentów udało się kontrolować objawy chorobowe oraz osiągnąć poziom wolnej miedzi w surowicy  $\leq 100\ \mu\text{g}/\text{dL}$ .

#### Badania pierwotne

#### Brewer 1998

Wyjściowy średni poziom dobowego wydalania miedzi z moczem wyniósł 269  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=240; n=43) vs.:

- średnia wartość po roku = 117  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=67; n=43),
- średnia wartość po dwóch latach = 100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=55; n=33),
- średnia wartość po siedmiu latach = 97  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=42; n=12).

Autorzy badania nie wskazują czy zaobserwowane różnice są istotne statystycznie.

Wartość wyjściowa nie była znana dla 94 pacjentów – średnia wartość po roku terapii wyniosła 85  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=57; n=43), po czym wzrastała osiągając po 9 latach leczenia maksymalny poziom 120  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=116; n=25), i spadając do 71  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=38; n=10) po 12 latach. Zaobserwowano także spadek średniej wartości poziomu wolnej miedzi w surowicy z 23,4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=14,6; n=37) do 11,5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=5,6; n=13) po 5 latach leczenia (nie wskazano czy różnica jest istotna statystycznie).

Wartość wyjściowa nie jest znana dla 74 pacjentów – średnia wartość po roku terapii wyniosła 15,2  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=9,2; n=74), po czym po 4 latach leczenia osiągnęła maksymalny poziom 15,9  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=8,3; n=32), i spadając do 7,6  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=9,4; n=11) po 10 latach.

#### Brewer 2001

Zaobserwowano spadek poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem: średnia wartość wyjściowa = 203  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=161, n=34) vs.:

- średnia po roku obserwacji = 84  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=42, n=34, wynik istotny statystycznie);
- średnia po dwóch latach = 84  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=43, n=23), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po trzech latach = 96  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=41, n=18), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po czterech latach = 93  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=27, n=10), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po pięciu latach = 121  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (SD=73, n=4), brak danych o istotności statystycznej).

Zaobserwowano także spadek poziomu wolnej miedzi w surowicy: średnia wartość wyjściowa = 17,34  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=11,56, n=33) vs.:

- średnia po roku obserwacji = 12,62  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=8,35, n=33, wynik istotny statystycznie);
- średnia po dwóch latach = 13,69  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=8,95, n=16), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po trzech latach = 12,45  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=7,79, n=15), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po czterech latach = 7,96  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=6,19, n=5), brak danych o istotności statystycznej);
- średnia po pięciu latach = 11,45  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (SD=2,05, n=2), brak danych o istotności statystycznej).

#### Bruha 2011

U 13 pacjentów terapią inicjującą były sole cynku (octan lub siarczan) w podzielonej dawce dobowej wynoszącej 150 mg – u wszystkich udało się osiągnąć poprawę, prowadzącą do ustąpienia lub ograniczenia objawów choroby. U 28 pacjentów leczonych d-penicylaminą dokonano zmiany terapii na sole cynku lub dodano go do stosowanej terapii.

#### Santiago 2015

Poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) znajdował się powyżej normy u 21 (81%) pacjentów na początku leczenia oraz u 8 (38%) pacjentów po 24 miesiącach. Mediana poziomu ALT w surowicy w momencie diagnozy wyniosła 4,7, vs.

- po 2 miesiącach – 2,7 (wynik istotny statystycznie względem wartości początkowej);
- po 6 miesiącach – 1,1 (istotnie statystycznie niższa niż po 2 miesiącach);
- po 24 miesiącach – 0,9 (brak danych o istotności statystycznej).

Octan cynku w terapii skojarzonej stosowało na początku badania 5 pacjentów: 4 w skojarzeniu z d-penicylaminą, 1 w skojarzeniu z trientyną – u żadnego z nich nie zmieniono terapii ze względu na dobrą skuteczność przez cały okres obserwacji (Me=13,1 roku; zakres: 9,6-14 lat). U pacjentów nie doszło do nawrotu cytolizy wątrobowej.

#### Camarata 2019

Docelowy poziom dobowego wydalania miedzi z moczem (tj. 25-100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) zaobserwowano u 81% pacjentów leczonych octanem cynku.

Różnice w zakresie podniesienia poziomu ALT w surowicy pomiędzy poszczególnymi solami cynku nie były istotne statystycznie. Prawidłowy poziom ALT odnotowano u 77% pacjentów z docelowym i u 16% z podwyższonym (tj. >100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ) poziomem miedzi wydalanej z moczem w ciągu doby. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego odnotowano u 6 pacjentów stosujących octan cynku, u 5 z nich dokonano zamiany na inną sól cynku. Spośród pacjentów stosujących glukonian cynku u 4 wystąpiły nudności/dyspepsja, u 3 pacjentów wystąpiła anemia.

### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności*

#### NICE 2017

Autorzy przeglądu wskazują, iż brakuje wysokiej jakości dowodów pozwalających oszacować względne efekty dostępnych metod leczenia choroby Wilsona. Dostępne dowody są niskiej jakości i chociaż można je wykorzystać do ukierunkowania praktyki, nie można na ich podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Z dostępnych dowodów wynika, że środki chelatujące w skojarzeniu z solami cynku wydają się być skuteczne w leczeniu większości pacjentów z objawami choroby Wilsona.

W badaniach włączonych do przeglądu stosowano głównie siarczan cynku lub octan cynku. Nie jest jasne, czy jedna z tych soli jest bardziej skuteczna niż druga, jednak octan cynku może być lepiej tolerowany niż siarczan cynku. W Wielkiej Brytanii octan cynku jest jedyną solą cynku zarejestrowaną w leczeniu choroby Wilsona.

### *Bezpieczeństwo*

#### Przegląd systematyczny Anderson 1998

##### Brewer 1994

Octan cynku wykazywał dobry profil bezpieczeństwa i nie wpływał niekorzystnie na parametry biochemiczne, poza nieznacznym wzrostem poziomu fosfatazy alkalicznej w latach 1. i 3. bez równoczesnych niekorzystnych objawów wątrobowych. Najważniejszą zmianą biochemiczną było niewielkie zmniejszenie ilości lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Klinicznie żaden pacjent nie wykazywał neurologicznych ani wątrobowych objawów choroby Wilsona w okresie 9 lat obserwacji.

##### Brewer 1989

Nie zgłaszano żadnych zdarzeń niepożądanych. Stan trzech pacjentów z objawami neurologicznymi, psychiatrycznymi lub wątrobowymi znacznie się poprawił.

#### Badania pierwotne

##### Brewer 1998

Autorzy badania wskazują, że działania niepożądane są minimalne. Początkowy dyskomfort w jamie brzusznej wystąpił u 21 pacjentów (15%). U większości pacjentów dyskomfort ten trwał dość krótko i ustąpił po kilku pierwszych dawkach.

##### Brewer 2001

Jedynymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były 4 przypadki łagodnego podrażnienia żołądka.

##### Bruha 2011

Ogółem u pacjentów stosujących sole cynku zaobserwowano występowanie łagodnych działań niepożądanych, u 5 pacjentów prowadzących do zamiany siarczanu cynku na octan cynku: u 4 pacjentów z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, u 1 pacjenta z powodu hipereozynofilii.

##### Santiago 2015

Podczas leczenia octanem cynku zaobserwowano: u czterech pacjentów ból w nadbrzuszu, u jednego pacjenta powiązany z wymiotami i biegunką; u 1 pacjenta umiarkowaną leukopenię. U jednego pacjenta, u którego z powodu wystąpienia neutropenii zastąpiono cynkiem terapię D-penicylaminą, doszło do zapalenia otrzewnej w wyniku perforacji wrzodu żołądka 2 lata po rozpoczęciu leczenia cynkiem. Ogółem cynk odstawiono u 2 pacjentów ze względu na występowanie działań niepożądanych.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

#### NICE 2017

Działania niepożądane soli cynku to na ogół łagodne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które ustępują w miarę kontynuowania leczenia. Niekorzystne działanie siarczanu cynku może czasami być poważne u dzieci, które należy uważnie obserwować.

#### ChPL Wilzin

Zgodnie z informacjami z ChPL Wilzin nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: podrażnienie żołądka; zwiększona aktywność amylazy, lipazy i fosfatazy alkalicznej we krwi. Natomiast niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) występują: niedokrwistość syderoblastyczna, leukopenia.

#### *Ograniczenia analizy*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych, stanowiących dowody niskiej jakości, co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej.

Ponadto, nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie stosowania wnioskowanego octanu cynku ze stanowiącym komparator siarczanem cynku. W związku z powyższym, odnalezione dowody naukowe nie umożliwiają jednoznacznego wskazania, która z soli cynku (octan, siarczan) cechuje się większą skutecznością oraz lepszym profilem bezpieczeństwa.

### **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 147 024 zł (3 x 49 008 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 przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2019 nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin, sprowadzanego w ramach importu docelowego.



Na podstawie danych przekazanych przez MZ oszacowano, że koszt brutto jednego opakowania produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) 25 mg (250 kaps.) wynosi 1 243 zł. Koszt brutto 1 kapsułki zawierającej 25mg octanu cynku wynosi 4,97 zł.

Zgodnie z odnalezionymi danymi, koszt brutto jednego opakowania produktu leczniczego Zincteral (siarczan cynku) 45 mg (50 kaps.) wynosi 10,39 zł. Koszt brutto 1 kapsułki zawierającej 45 mg siarcznanu cynku wynosi 0,21 zł.

**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. 1373 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.*

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.*

W celu oszacowania prognozowanych wydatków na refundację produktu leczniczego Wilzin wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia oraz szacunki ekspertów klinicznych.

Populację pacjentów którzy mogliby przyjmować wnioskowany lek oszacowano na liczbę od 6 do 40 pacjentów.

Miesięczny koszt brutto stosowania soli cynku wyniesie:

- W przypadku produktu Wilzin: od 4 922,28 PLN do 31 025,28 PLN;
- W przypadku produktu Zincteral: od 124,68 PLN do 748,08 PLN.

Roczny koszt brutto stosowania soli cynku wyniesie:

- W przypadku produktu Wilzin: od 59 928,76 PLN do 377 732,78 PLN;
- W przypadku produktu Zincteral: od 1 517,98 PLN do 9 107,87 PLN.

### *Ograniczenia analizy*

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić.

### **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 w przebiegu choroby Wilsona:

- ESPGHAN 2018 – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Europa);
- EASL 2012 – European Association for the Study of Liver (Europa);
- AASLD 2008 Updated 2009 – American Association for the Study of Liver Diseases (Stany Zjednoczone)

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 postaci 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 rekomendację francuską HAS 2005, w której rekomendowano stosowanie produktu leczniczego Wilzin w lecnictwie zamkniętym.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 28.11.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.6680.2019.1.SG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) w postaci tabletek a 25 mg we wskazaniu:

Choroba Wilsona na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona;
2. Raport nr OT.4311.22.2019 „Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: Choroba Wilsona. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 15 stycznia 2020 r.