

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.46.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: "Leczenie Choroby Wilsona (ICD-10 E83.01)"

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Michał Jachimowicz, MAHTA Sp. z o.o., pełnomocnik Wnioskodawcy

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktów leczniczych Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Wilsona (ICD-10 E83.01)”.

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22 stycznia 2021 MICHAŁ JACHIMOWICZ

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22 stycznia 2021 MICHAŁ JACHIMOWICZ

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.4.2, strony 17- 18	<p>Wątpliwości budzi fakt, iż w tak złożonym problemie zdrowotnym, jakim jest choroba Wilsona, w AWA wykorzystano opinię wyłącznie jednego eksperta klinicznego, analizującego oceniany problem zdrowotny tylko i wyłącznie z perspektywy neurologa zajmującego się pacjentami dorosłymi.</p> <p>Nie ma w dokumentacji informacji o opiniach zasięgniętych u specjalistów z innych dziedzin medycyny, w których manifestuje się klinicznie choroba Wilsona, przede wszystkim nie ma informacji od Konsultantów Krajowych w dziedzinach neurologii, neurologii dziecięcej, gastroenterologii, czy też gastroenterologii dziecięcej.</p> <p>Obraz kliniczny choroby Wilsona jest bardzo zróżnicowany. U około 40% chorych rozwija się postać hepatologiczna schorzenia, 40% osób prezentuje postać neurologiczną, u około 15% pierwsze objawy choroby Wilsona zaliczają się do zaburzeń psychiatrycznych. Tym samym wnioskowanie o wartości ocenianego leku w praktyce klinicznej bazujące na opinii wyłącznie neurologa nie daje właściwego obrazu sytuacji.</p> <p>W opinii Eksperta klinicznego wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego „<i>nie stanowi zasadniczego rozwiązania problemu diagnostyki i długofalowej opieki nad chorymi</i>”.</p> <p>Rzeczywiście, rolą programu lekowego w żadnym wypadku nie jest rozwiązanie problemów diagnostycznych. Ponadto z perspektywy całego systemu opieki zdrowotnej nie stanowi on rozwiązania, które wpłynie na poprawę w zakresie kwestii związanych z samą organizacją opieki nad chorymi. Istotne w tym wypadku jest jednak rozpatrywanie jego wartości z perspektywy pojedynczych chorych, którzy mogą otrzymać dodatkową opcję terapeutyczną. Temu dedykowane jest co do zasady leczenie farmakologiczne i w tym celu składa się i ocenia wnioski refundacyjne dla produktów leczniczych. Co więcej, jest to opcja terapeutyczna zalecana przez uznane stowarzyszenia naukowe jako jedna z kluczowych terapii, które powinny być stosowane w leczeniu choroby Wilsona.</p> <p>Poniżej wskazano zapisy wytycznych dotyczące zarówno populacji chorych dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>ESPHAGAN 2018 (European Society for <i>Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Dzieci z niewyrównaną marskością wątroby powinny być leczone środkami chelatującym lub kombinacją soli cynku i środka chelatującego, co może zapobiec konieczności przeszczepienia wątroby. Należy monitorować wskaźnik Kinga w celu oceny progностycznej i możliwości podjęcia szybkiej decyzji w sprawie przeszczepienia [2B (96%)].• <u>Początkowo trientyna była stosowana jako lek drugiej linii, w przypadku nietolerancji D-penicylaminy. Obecnie, ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa trientyny, jest ona coraz częściej stosowana jako terapia I linii*</u>.• <u>Cynk jest coraz częściej stosowany jako terapia pierwszego rzutu w przypadku dzieci bez typowych objawów choroby Wilsona oraz w terapii podtrzymującej po zredukowaniu poziomu miedzi w organizmie po zastosowaniu chelatorów.</u>

Stosowanie cynku w ramach monoterapii u chorych z chorobą wątroby, u których występują objawy pozostaje kwestią dyskusyjną.

*jest to zastosowanie *off-label*, dlatego nie ma zastosowania do finansowania w warunkach polskich w ramach programu lekowego

EASL 2012 (*European Association for the Study of the Liver*)

- Początkowe leczenie chorych objawowych powinno obejmować środek chelatujący (D-penicylaminę lub trientynę). Trientyna może być lepiej tolerowana przez chorych.
- Leczenie chorych bezobjawowych lub z manifestacją objawów neurologicznych na etapie leczenia podtrzymującego można prowadzić za pomocą środka chelatującego [GRADE II-1, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]
- Trientyna jest skuteczna w leczeniu choroby Wilsona. Wskazana jest u chorych, którzy nie tolerują D-penicylaminy. Wykazano również skuteczność jej stosowania w ramach terapii początkowej, także u chorych z niewyrównaną chorobą wątroby. Działania niepożądane wywołane stosowaniem D-penicylaminy ustępują po zastąpieniu jej trientyną i nie nawracają podczas długotrwałego leczenia trientyną.
- Zgłaszano pogorszenie objawów neurologicznych po rozpoczęciu leczenia trientyną, ale występuje ono rzadziej niż w przypadku D-penicylaminy.
- Cynk może odgrywać rolę jako leczenie pierwszej linii u chorych z objawami neurologicznymi choroby Wilsona.
- Cynk jest prawdopodobnie mniej skuteczny niż czynniki chelatujące w leczeniu choroby Wilsona, chociaż dane na ten temat są ograniczone.
- Leczenie chorych bezobjawowych lub prezentujących postać neurologiczną choroby podczas leczenia podtrzymującego można przeprowadzić za pomocą cynku [GRADE II-1, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]

AASLD 2008

- Początkowe leczenie chorych z objawami choroby powinno obejmować środek chelatujący (D-penicylaminę lub trientynę). Trientyna może być lepiej tolerowana przez chorych (klasa I, poziom B).
- W przypadku chorych bezobjawowych lub presymptomatycznych zidentyfikowanych w badaniu przesiewowym, leczenie czynnikiem chelatującym, takim jak D-penicylamina lub cynkiem skutecznie zapobiega objawom chorobowym lub jej progresji. Leczenie chorych bezobjawowych lub będących w trakcie leczenia podtrzymującego można przeprowadzić za pomocą środka chelatującego lub cynku. Trientyna może być lepiej tolerowana (klasa I, poziom B)
- Trientyna jest skuteczna w leczeniu choroby Wilsona i jest wskazana szczególnie u chorych, którzy nie tolerują D-penicylaminy lub u których występują cechy kliniczne wskazujące na jej potencjalną nietolerancję (w wywiadzie choroba nerek, splenomegalia zastoinowa będąca przyczyną małopłytkowości o ciężkim nasileniu lub skłonność do chorób autoimmunologicznych).

Tym bardziej w obliczu przedstawionych powyżej zapisów wytycznych niezrozumiała wydaje się opinia Eksperta, „w przypadkach braku skuteczności przy leczeniu Cuprenilem i Zicteralem można zastosować tylko tytułem próby trientynę. Próby takie podejmowałam kilkakrotnie z Syprine na przestrzeni ostatnich 30 lat, bez obserwowania pozytywnego efektu” oraz „Trientyna zarówno dwuchlorowodorek (Syprine) jak i tetrachlorowodorek

(Cuprior) są lekami chelatującymi. Po podaniu Syprine obserwowane są też pogorszenia neurologiczne jak w przypadku D-penicylaminy. Nie ma dowodów, że lek ten poprawia stan kliniczny w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego przy leczeniu D-penicylaminą czy solami cynku. Syprine i inne formy trientyny kilkakrotnie w ciężkich przypadkach sprowadzaliśmy na import docelowy, bez efektu”.

Opinia Eksperta bazuje w dużej mierze na doświadczeniach własnych, co w hierarchii dowodów naukowych WHO znajduje się dużo niżej niż wyniki badań klinicznych, na których bazuje raport HTA.

Ponadto Ekspert wskazał, że *„Brak jest porównawczych badań, kontrolowanych skuteczności terapeutycznej D-penicylaminy, soli cynku czy trientyny. Analiza różnych badań obserwacyjnych wskazuje jednak, że leki te mają zbliżoną efektywność”.*

Pomimo, iż cynk nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, wstępne wyszukiwanie pozwoliło na zidentyfikowanie retrospektywnego badania (Weiss 2011, Gastroenterology 2011;140:1189–1198) przeprowadzonego na dużej próbie (ponad 280 chorych), w którym analizowano dane dla porównania cynku i środków chelatujących w wieloletnim horyzoncie czasowym (mediana okresu obserwacji 17 lat). W badaniu tym objawy wątrobowe występowały u 68,1% chorych a objawy neurologiczne u 34,4% chorych. Pogorszenie stanu hepatologicznego („hepatic treatment failure”) występowało istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących cynk niż tych stosujących terapie chelatujące ($p < 0,001$). Co więcej dla częstości przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepienia wątroby również wykazano przewagę środków chelatujących. *W przypadku pogorszenia stanu hepatologicznego (u tzw. „zinc nonresponders”) stosowano terapię ratunkową, polegającą na ponownym włączeniu chelatorów (D-penicylaminy lub trientyny) – obserwowano wtedy normalizację funkcjonowania wątroby (definiowaną jako normalizacja stężeń enzymów wątrobowych). Chorym zaproponowano terapię łączącą chelator z cynkiem (dwa różne mechanizmy działania, lepszy efekt terapeutyczny), jednak z praktycznego punktu widzenia leczenie takie jest mało prawdopodobne ze względu na bardzo ścisłe wymagania dotyczące konieczności zachowania odpowiednich odstępów czasowych zarówno pomiędzy przyjęciem chelatora i cynku, jak i pomiędzy przyjęciem leku a posiłkami. Kluczowym wnioskiem z badania jest stwierdzenie, że monoterapia cynkiem może być rozważana jako leczenie dla chorych bezobjawowych lub z objawami neurologicznymi choroby Wilsona, należy mieć jednak na uwadze, że niezależnie od pierwotnej manifestacji choroby, leczenie wyłącznie solami cynku może prowadzić do pogorszenia funkcjonowania wątroby chorego.*

Uwzględniając zróżnicowanie odpowiedzi klinicznej na stosowane leki w zależności od występujących objawów, na potrzeby opracowania Analizy Weryfikacyjnej tym bardziej uzasadniona wydaje się potrzeba konsultacji z szerszym gronem ekspertów klinicznych (w tym z co najmniej jednym gastroenterologiem, hepatologiem i pediatrą). W innym wypadku finalne wnioski należy formułować wyłącznie w oparciu o dowody kliniczne stojące wyżej w hierarchii WHO wiarygodności dowodów naukowych w medycynie, czyli w tym wypadku w oparciu o badania kliniczne dostarczone w ramach raportu HTA.

Co więcej w zmianach zaproponowanych w projekcie programu lekowego w toku uzgadniania zapisów programu w MZ, dodano zapis wprowadzający konieczność oceny stanu klinicznego w skali UWDRS. W przypadku tej skali istnieje silna korelacja pomiędzy wynikiem ogółem, a podskala oceniałą objawy neurologiczne (wynik w tej podskali może stanowić 65% wyniku całkowitego). Korelacja pomiędzy wynikiem całkowitym a wynikiem podskali oceniałą objawy hepatologiczne jest słaba, dlatego też skala ta nie odzwierciedla objawów związanych z przewlekłą skompensowaną chorobą wątroby,

	<p>która jest powszechna u chorych na chorobę Wilsona [Volpert et al. BMC Neurology (2017) 17:140].</p> <p>W kontekście przytoczonej wyżej opinii o ograniczonej użyteczności klinicznej trientyny niezwykle interesujące jest, że Ekspert, nie znając proponowanej we wniosku refundacyjnym ceny leku wskazuje, że większość chorych nie odniesie korzyści z terapii, nie wiążąc tego jednak z efektem klinicznym, a kategoriami kosztowymi.</p> <p><i>„W wielu krajach różnica cenowa trientyny w porównaniu do D-penicylaminy i soli cynku, nie jest tak duża, więc przy zbliżonej efektywności tych leków we wczesnej fazie choroby jak i w przewlekłym leczeniu wybór leku jest w dużej mierze zależny od preferencji i doświadczenia lekarza. Zależy też od ubezpieczenia pacjenta”</i></p> <p>Ekspert zwrócił uwagę, że <i>„pogorszenie neurologiczne po stabilizacji stanu (po kilku miesiącach lub latach leczenia) jest najczęściej wynikiem przerwania leczenia przez pacjenta lub zastosowania innych leków (np. psychotropowych), urazu, operacji czy narażenia na toksyny.</i></p> <p><i>Również nieregularne leczenie doprowadza do narastania objawów wątrobowych, często gwałtownych wymagających transplantacji.”</i></p> <p>Jako, że jednym z zasadniczych czynników decydujących o powodzeniu leczenia jest ściśle stosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących częstotliwości przyjmowania leków, istotne jest jak najlepsze dopasowanie terapii do stylu życia chorego i zadbanie o jak najmniejszą jej uciążliwość. Warunki te mają szczególne znaczenie dla dzieci oraz ich rodziców i młodzieży chorych na chorobę Wilsona. Należy mieć na uwadze, że choroba Wilsona jest schorzeniem zagrażającym życiu, nieuleczalnym i wymagającym dożywotniego leczenia. Z tego powodu produkt leczniczy Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) charakteryzujący się lepszą niż dichlorowodorek trientyny (komparator uwzględniony w analizie) biodostępnością, formułą farmaceutyczną nie wymagającą przechowywania w warunkach chłodniczych oraz postacią nie kapsułki, a pokrytej filmem, podzielnej – a więc umożliwiającej bardziej precyzyjne dawkowanie i łatwiejszej do połknięcia – tabletki wydaje się być optymalnym wyborem dla chorych zmuszonych do przestrzegania reżimu leczenia choroby Wilsona.</p>
<p>Rozdział 6.3.1., strona 57</p>	<p>Uwaga: <i>„Oszacowanie populacji docelowej opiera się na badaniu ankietowym przeprowadzonym z udziałem jednego eksperta klinicznego, przez co wiąże się z niepewnością”</i></p> <p>Komentarz: Oszacowanie populacji docelowej oparto <u>nie tylko na badaniu ankietowym</u> przeprowadzonym na potrzeby raportu dla leku Cuprior. Oszacowanie populacji uwzględnia również dane przedstawione w raporcie AOTMiT (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/126/RPT/126_OT.4311.28.2018_Syprine_2019.01.14.pdf), w tym szacunki innego Eksperta klinicznego. Dodatkowo, w analizie przedstawiono alternatywne oszacowanie z uwzględnieniem danych epidemiologicznych.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.