



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013
w sprawie zasadności finansowania leku Cuprenil (D-penicylamina)
we wskazaniu: choroba Wilsona

Cuprenil (D-penicylamina) powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniu choroba Wilsona (bezpłatnie w ramach [REDACTED]).

Uzasadnienie

Cuprenil (D-penicylamina) jest bardzo skuteczną technologią stosowaną w chorobie Wilsona.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnego we wskazaniu określonym stanem klinicznym, za [REDACTED] w ramach [REDACTED] produktu leczniczego Cuprenil (D-penicylamina), tabl. powł. 250 mg, 30 szt., 2 blistry po 15 szt., kod EAN 5909990126217.

Problem zdrowotny

Choroba Wilsona jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest rzadki 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 chorobą rzadką - szacuje się, że obecnie aktywnie leczonych w Polsce jest ok. 700 osób.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Cuprenil (grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, swoiste leki przeciwreumatyczne, kod ATC: M01C C01), zawiera substancję czynną D-penicylaminę (D-p), charakteryzującą się silnym działaniem kompleksującym metale. Działanie jej polega na wiązaniu metali, głównie miedzi, rtęci, ołowiu, żelaza i innych oraz tworzenie stabilnych, rozpuszczalnych kompleksów wydalanych przez nerki w moczu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia choroby Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe). Do pozostałych zarejestrowanych wskazań należą: reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, cystynuria, zatrucie ołowiem oraz przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.

Alternatywne technologie medyczne

Jako potencjalne, ale nie w każdej sytuacji klinicznej, równoważne komparatory dla D-p, wybrano siarczan i octan cynku (a także placebo lub naturalny przebieg choroby). Siarczan i octan cynku nie są refundowane w Polsce. Wybór ten uznano za zasadny.



Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania D-p w leczeniu choroby Wilsona (ChW) jest obciążona dużą niepewnością ze względu na wejście tego leku do użytku jeszcze w latach sześćdziesiątych i wiążący się z tym całkowity brak badań odpowiadających współczesnym standardom EBM i HTA. Dostępne jest jedynie 9 badań obserwacyjnych, przy czym 5 na dużych populacjach, 3 na małych, 1 na dość dużej populacji (na temat jakości życia) i jedno nierandomizowane badanie kliniczne (nie ma przy tym żadnych badań porównujących D-p z placebo lub z jakimkolwiek lekiem wcześniej porównanym z placebo). Wnioski na podstawie badań na dużych populacjach (n=7) podano poniżej.

Skuteczność leczenia (w zależności od rodzaju terapii):

- przy leczeniu D-p:
 - poprawa lub wejście w stan bezobjawowy u 79% chorych (Członkowska 1996; ITT: 34 chorych obserwowanych przez 6,9±3,7 lat)
- przy leczeniu D-p lub solami cynku:
 - poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego u 79% chorych (Svetel 2009; 142 chorych, obserwacja 11,1±8,8 lat)
 - poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego u 76% chorych (Merle 1997; 163 chorych obserwowanych od 1 do 51 lat, średnio 16,7 lat)

Porównanie skuteczności D-p i soli cynku:

- poprawa lub wejście w stan bezobjawowy jest porównywalnie częsta wśród leczonych D-p i solami cynku (ITT, Członkowska 1996; 77 chorych obserwowanych przez 6,9±3,7 lat [D-p] lub 4,6±3,1 [Zn])
- śmierć (lub konieczność przeszczepienia wątroby) zdarza się znamienne rzadziej wśród leczonych środkami chelatującymi niż solami cynku (p<0.001; Weiss 2011; 288 chorych obserwowanych przez 0,4–54,1 lat, średnio 17.1 lat)
- pośrednio na większą skuteczność D-p niż soli cynku wskazuje także badanie (Członkowska 2005; 160 chorych obserwowanych średnio 5.3 roku), w którym przeżycie leczonych D-penicylaminą nie różniło się od przeżycia ogólnej populacji, a przeżycie leczonych solami cynku było znamienne gorsze niż w ogólnej populacji.

Okres przeżycia leczonych chorych na chorobę Wilsona (w zależności od terapii):

- przy leczeniu D-penicylaminą:
 - RSR (*Relative Survival Rate*, stosunek przeżycia populacji badanej do przeżycia ogólnej populacji polskiej z 95% CI) nie różni się istotnie statystycznie od RSR w populacji ogólnej (Członkowska 2005; 79 chorych obserwowanych średnio 5.3 roku) (natomiast dla chorych leczonych cynkiem (n=81) był znamienne niższe)
- przy leczeniu D-p lub solami cynku:
 - nie różni się istotnie od przeżycia w populacji ogólnej (Bruha 2011; 114 chorych, okres obserwacji 15.1±10 lat)
 - prawdopodobieństwo przeżycia 15 lat od rozpoznania wynosi 76.7±4.9% (porównawcze dane dla ogólnej populacji serbskiej nie istnieją) (Svetel 2009; 142 chorych, okres obserwacji 11.1±8.8 lat)

Brak grupy placebo w tych badaniach jest poważnym problemem interpretacyjnym; wyniki można jedynie porównać albo do losów pacjentów z okresu, gdy chelatorów jeszcze nie wprowadzono do leczenia choroby Wilsona, albo do losów chorych samowolnie rezygnujących z terapii. Nie istnieją dobre badania tych zagadnień, lecz jedynie opinie ekspertów oraz retrospektywne opisy serii przypadków, tym niemniej warto wskazać, że:

- przeżycie bez leczenia środkami chelatującymi jest zgodnie oceniane na 2-5 lat od wystąpienia pierwszych objawów. W jednej serii wynosiło 0-7 lat (Dening 1988, przegląd 25 opisów przypadków z literatury)
- po samowolnym odstawieniu leczenia D-p 8 z 11 chorych zmarło po średnio 2.6 roku (Scheinberg 1987)

W odniesieniu do jakości życia pacjentów cierpiących na ChW, ale leczonych i ustabilizowanych, w badaniu Svetel 2011 wykazano, iż istotnym czynnikiem wpływającym na ten parametr jest czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i włączenia leczenia. Czas ten jest odwrotnie proporcjonalny do

jakości życia pacjentów w prawie każdym z jego aspektów ocenianych w badaniu i zależność ta była istotna statystycznie dla całej skali SF-36 ($p=0,001$).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa stosowania D-p w leczeniu choroby Wilsona jest podobnie jak analiza skuteczności obciążona dużą niepewnością ze względu na niemal całkowity brak wiarygodnych badań dotyczących danych na temat konkretnych efektów ubocznych stosowanych terapii.

Niemniej jednak, szacuję się, iż przyjmowanie D-p wiąże się z działaniami niepożądanymi u 32÷70% chorych a u 10-36% chorych są one ciężkie. Do często występujących, z ciężkich działań niepożądanych należą: zaostrzenie objawów neurologicznych (10÷55%, zwykle przemijające), trombocytopenia, leukopenia, gorączka, bóle stawów, uszkodzenie kłębuszków nerkowych, infekcja dróg moczowych, zapalenie jamy ustnej, zmiany skórne.

Część ekspertów uważa, że obniżenie częstości działań niepożądanych można uzyskać dzięki: stopniowemu wprowadzaniu leku (dochodzenie do pełnej dawki w ciągu kilku tygodni, a nie od razu) czy podawaniu dodatkowo witaminy B6, ale nie ma na to mocnych dowodów z badań klinicznych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDAKTOWANE] Wnioskodawca stwierdził, iż „z uwagi na: udowodnioną skuteczność leku, fundamentalne znaczenie terapeutyczne, powszechność stosowania, brak możliwości prospektywnej i kontrolowanej oceny skutków zaniechania terapii, brak wiarygodnych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie jest możliwa ocena ekonomiczna zgodna z wytycznymi oraz obliczenie kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).”

Według AOTM, w odniesieniu do wnioskowanej technologii m. in. ze względu na brak właściwej jakości danych, wykonanie takiej analizy byłoby trudne do przeprowadzenia, a jeśli nawet możliwe – obciążone dużym błędem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne oparte na dostępnej literaturze naukowej oraz opisach serii przypadków. Ich autorzy podkreślają, że znaczącym problemem dotyczącym literatury jest brak kohortowych lub randomizowanych badań klinicznych na temat choroby Wilsona, co wynika z rzadkości jej występowania. Co więcej, znaczna większość schematów leczenia ChW została odkryta i rozwinięta, gdy nie funkcjonowały jeszcze restrykcyjne reguły dotyczące oceny substancji leczniczych. Zarówno rekomendacje American Association for the Study of Liver Diseases, 2008 jak i European Association for the Study of Liver, 2012 wskazują na konieczność wdrożenia leczenia z użyciem substancji chelatujących – D-penicylaminy lub trientyny. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia choroby Wilsona z zastosowaniem D-penicylaminy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-RK-4350-17/2012, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona, 10.01.2013.