

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_106: Trientindihydroklorid
(Cufence) til behandling av Wilsons
sykdom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

24-11-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
1 BAKGRUNN.....	5
1.1 PROBLEMSTILLING.....	5
1.2 WILSONS SYKDOM.....	5
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	5
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	6
1.4 BEHANDLING AV WILSONS SYKDOM.....	6
1.4.1 <i>Behandling med trientindihydroklorid</i>	6
1.4.2 <i>Behandling i norsk klinisk praksis</i>	6
1.4.3 <i>Plassering av Cufence i behandlingstilbudet</i>	6
2 KLINISK DOKUMENTASJON	8
2.1 OPPSUMMERING AV DOKUMENTASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE.....	8
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	8
3 OPPSUMMERING	9
REFERANSER.....	10

LOGG

Bestilling:	ID2018_106: trientindihydroklorid til behandling av Wilsons sykdom.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Abacus Medicine A/S på vegne av Univar Solutions B.V.
Preparat:	Cufence (trientindihydroklorid)
Virkestoff:	trientindihydroklorid
Indikasjon:	Cufence er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre med intoleranse overfor D-penicillaminbehandling.
ATC-nr:	A16AX12
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	25-07-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-09-2018
Innspill mottatt hos Legemiddelverket	15-09-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-11-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	24-11-2021
Saksbehandlingstid:	70 dager
Saksutredere:	Solveig Bryn

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenklete metodevurderingen omhandler trientindihydroklorid (Cufence) til behandling av Wilsons sykdom. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av Cufence i henhold til bestilling fra Bestillerforum (ID2018_106), og godkjent preparatomtale.

Cufence er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre med intoleranse overfor D-penicillaminbehandling, og inneholder det aktive virkestoffet trientin. Trientin er et veletablert virkestoff brukt over flere tiår i behandling av Wilsons sykdom. Preparatet Cuprior (trientintetrahydroklorid), som inneholder en annen saltform av samme virkestoff, er tidligere metodevurdert (1), og besluttet innført (2). I den tidligere metodevurderingen var trientindihydroklorid komparator siden et uregistrert preparat av denne formulereringen hadde blitt brukt i norsk klinisk praksis en årrekke. For denne vurderingen av Cufence har Abacus Medicine ikke sendt inn dokumentasjon da Legemiddelverket anser det som tilstrekkelig å gjennomføre en vurdering basert på den tidligere metodevurderingen av Cuprior til behandling av Wilsons sykdom.

Den generelle kliniske effekten Cufence er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA i juli 2019 (3).

1.2 WILSONS SYKDOM

Wilsons sykdom er en sjelden, arvelig stoffskiftesykdom som fører til en defekt i kroppens evne til å håndtere tilført kobber i kroppen. Sykdommen skyldes en forstyrrelse i kobbermetabolismen som gjør at mengden av det kobbertransporterende proteinet i blodet er redusert, og akkumulering av kobber i kroppens organer vil etter hvert føre til kliniske manifestasjoner av sykdommen. Det er stor variasjon i hvordan og hvor raskt sykdommen utvikler seg. Pasientene får i varierende alder tegn på leversykdom og skade på sentralnervesystemet som utarter i symptomer som muskelstivhet (rigiditet), abnorme ufrivillige bevegelser (dyskinesier) og talevansker (dysartri). Ubehandlet vil pasienter utvikle kronisk hepatitt og etter hvert cirrhose (skrumplever), akutt leversvikt, nevrologiske dysfunksjoner og tidlig død (4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Insidensen er antatt å være 1 per million innbyggere (5), mens prevalensen er angitt til om lag 5 per million innbyggere (6). Det er trolig en undergruppe av pasientene som ikke tolererer dagens standardbehandling (penicillamin) som vil være aktuelle for behandling med trientin. Tall fra Reseptregisteret viser at det var hhv. 16 og 17 pasienter som hentet ut Cuprior i 2019 og 2020.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Wilson's sykdom er en alvorlig sykdom som ubehandlet fører til organkomplikasjoner og etter hvert død. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og følgelig ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV WILSONS SYKDOM

1.4.1 Behandling med trientindihydroklorid

Indikasjon

Cufence er indisert til behandling av Wilson's sykdom hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og eldre med intoleranse overfor D-penicillaminbehandling.

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobberkelaterende stoff som eliminerer absorbert kobber fra kroppen ved å danne et stabilt kompleks som deretter skilles ut med urinen. Trientin kan også kelatere kobber i intestinaltraktus og dermed hemme kobberabsorpsjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er 800–1600 mg trientin (4–8 kapsler Cufence) daglig oppdelt i 2 til 4 doser. Startdosen tilsvarer som regel den laveste anbefalte dosen, og dosen skal deretter tilpasses i samsvar med pasientens kliniske respons.

Bivirkninger

Det er vanlig at det forekommer kvalme ved den første behandlingen. Det kan noen ganger forekomme hudutslett. Duodenitt og alvorlig kolitt er rapportert. Det kan forekomme nevrologisk forverring ved oppstarten av behandlingen, med symptomer som for eksempel dystoni, stivhet, tremor og dysartri.

For utfyllende informasjon om trientindihydroklorid henvises det til godkjent preparatomtale (7).

1.4.2 Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av Wilson's sykdom tar sikte på å redusere mengden kobber i blodet til pasienten for å forhindre at opphopning av kobber i ulike organer fører til komplikasjoner. Penicillamin er en kelator for toverdige kationer, deriblant kobber, som øker utskillelsen av kobber fra kroppen (6). Det er imidlertid ingen penicillaminpreparater med MT i Norge, så dette må forskrives på godkjenningsfritak. Pasienter som ikke tolererer penicillamin er aktuelle for behandling med trientin. Sink reduserer opptak av kobber. I tillegg til legemiddelbehandling bør pasientene også settes på en diett med lavt innhold av kobber (5).

1.4.3 Plassering av Cufence i behandlingstilbudet

Trientin er et virkestoff som har blitt brukt i behandlingen av Wilson's sykdom i flere tiår og dose- og titreringsregimet for Cufence er basert på langvarig klinisk erfaring med trientindihydroklorid i denne

sykdommen. Det antas at Cufence (trientindihydroklorid) vil være et behandlingstilbud som kan sidestilles med Cuprior (trientintetrahydroklorid) siden begge preparater inneholder det samme aktive virkestoffet (se Kapittel 2). Det anbefales imidlertid å utvise forsiktighet når en pasient bytter fra en trientinformulering til en annen, da forskjellige trientinsalter kan ha et annet trientininnhold (base) og ulik biotilgjengelighet. Derfor kan dosejusteringer være nødvendig (7). Det antas at en innføring av Cufence som en del av behandlingstilbudet for pasienter med Wilsons sykdom ikke vil utvide bruken av trientin i vesentlig grad.

2 KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OPPSUMMERING AV DOKUMENTASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Den europeiske legemiddelmyndigheten EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse var basert på UNV-TRI-002-studien ([NCT02426905](#)), med viktig støtte fra bibliografiske data for behandling av Wilsons sykdom med trientin. UNV-TRI-002-studien var en retrospektiv gjennomgang av medisinske journaler for 77 pasienter med Wilsons sykdom som hadde seponert behandling med D-penicillamin, og som hadde brukt trientin i minst 6 måneder. EMA vurderte at UNV-TRI-002-studien, til tross for svakheter ved studiedesign, -gjennomføring og utvalgsstørrelse, viser at Cufence forbedrer symptomer på lever- og neurologisk sykdom. I studien opplevde 49 % av pasientene forbedring av leversymptomer og 14 % av pasientene forbedring av neurologiske symptomer. En liten andel av pasientene hadde forverring av symptomer: 5 % med forverring av leversymptomer og 3 % med forverring av neurologiske symptomer. Videre viste studien at majoriteten av pasientene står lenge på behandling før de bytter til et annet alternativ, som indikerer at trientin er godt tolerert. Ifølge litteraturen ser det ut til at trientin er bedre tolerert enn D-penicillaminbehandling. For ytterligere informasjon om klinisk dokumentasjon som var grunnlaget for EMA sin utstedelse av markedsføringstillatelse, henvises det til EPAR (3).

2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Trientin er et etablert behandlingsprinsipp for pasienter med Wilsons sykdom. I denne metodevurderingen av Cufence (trientindihydroklorid), har Legemiddelverket valgt å hovedsakelig støtte seg til effektvurderingene gjort i metodevurderingen av Cuprior (trientintetrahydroklorid) (1). Der ble det konkludert med at siden trientintetrahydroklorid og trientindihydroklorid består av samme virkestoff, bare i to forskjellige saltformer, kan det antas at de to formuleringene av trientin har tilsvarende effekt og sikkerhet. Det nøyaktige doseforholdet med hensyn på bioekvivalens er ikke vist i kliniske studier. I klinikken ivaretas imidlertid denne usikkerheten ved individuell dosetilpasning og tett oppfølging av den enkelte pasient.

Det konkluderes med at begge saltene av trientin har en klinisk relevant og tilsvarende effekt.

3 OPPSUMMERING

Wilson's sykdom er en alvorlig sykdom som uten behandling medfører tidlig død. Klinisk effekt og sikkerhet mellom trientindihydroklorid og trientintetrahydroklorid antas å være tilsvarende.

Et prisnotat for Cufence til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 24-11-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Solveig Bryn

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Trientin%20tetrahydroklorid%20\(Cuprior\)_ID2018_086%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Trientin%20tetrahydroklorid%20(Cuprior)_ID2018_086%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)].
2. metoder N. Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/trientin-tetrahydroklorid-cuprior>].
3. The European Medicines Agency. Assessment report Cufence. Procedure No. EMEA/H/C/004111/0000 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cufence-epar-public-assessment-report_en.pdf].
4. Store medisinske leksikon. Wilsons sykdom 2020 [Available from: https://sml.snl.no/Wilsons_sykdom].
5. Norsk elektronisk legehåndbok. Wilsons sykdom 2021 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/wilsons-sykdom>].
6. Norsk legemiddelhandbok. T12.4.1 Wilsons sykdom (hepatolentikulær degenerasjon) 2021 [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T12.4.1/Wilsons_sykdom_\(hepatolentikul%C3%A6r_degenerasjon\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T12.4.1/Wilsons_sykdom_(hepatolentikul%C3%A6r_degenerasjon))].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cufence 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cufence-epar-product-information_no.pdf].

