



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
t.a.v. Directie GMT
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020010132

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Ouderenzorg
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

Datum 19 maart 2020
Betreft GVS beoordeling triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®)

Onze referentie
2020010132

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 6 januari 2020 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of triëntine tetrahydrochloride (4HCL) (Cuprior®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelvergoedingsstelsel (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS rapport en de budgetimpactanalyse die als bijlagen zijn toegevoegd.

Cuprior® is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson (WD) bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine. Cuprior® is beschikbaar als filmomhulde tablet met triëntine tetrahydrochloride (trientine 4HCL), overeenkomend met 150 mg triëntine.

De registratiehouder vraagt opname aan van Cuprior® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomst beoordeling

Conclusies GVS rapport

Cuprior® is niet onderling vervangbaar met Wilzin® (zincacetaat), het enige geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS en bestemd voor de behandeling van WD. Eventuele vorming van een nieuw cluster is daarom niet aan de orde. Gezien het feit dat triëntine dihydrochloride (2HCL) (Cufence®) sinds de jaren zestig al wordt toegepast bij de behandeling van WD (*well established use*), dit middel wordt aanbevolen in richtlijnen, en de conclusie van de EMA dat er geen belangrijke (met name farmacokinetische) beperkingen zijn gevonden bij Cuprior® ten opzichte van Cufence® kan Zorginstituut Nederland zich vinden in de claim van de aanvrager dat Cuprior® een gelijke therapeutische waarde heeft als Cufence® bij de gevraagde indicatie. Omdat Cufence® niet is opgenomen in het GVS, is clustering ook hier niet aan de orde. Cuprior® komt hiermee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B.

Budgetimpactanalyse

Opname op lijst 1B van het GVS van Cuprior® bij de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie

met D-penicillamine zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €2,1 en €7,6 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Cuprior® worden meegenomen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van Cufence® zal opname van Cuprior® gepaard gaan met kostenbesparingen die geraamd worden tussen de €0,6 en €1,8 miljoen in het derde jaar.

Er is een risico dat Cuprior® off-label als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet. In het realistische scenario (van 196 gediagnosticeerde patiënten en een dagelijkse dosering van 4 tabletten Cuprior®) zou dit gaan om 108 patiënten. Als Cuprior® zou worden ingezet ter substitutie van D-penicillamine wordt de totale budget impact van Cuprior® na drie jaar geschat op €7,1 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Ouderenzorg

Datum
19 maart 2020

Onze referentie
2020010132

Advies over opname in het GVS

Zorginstituut Nederland adviseert triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarden te stellen. Opname op bijlage 1B kan gepaard gaan met kostenbesparingen. Wanneer Cuprior® off-label als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet, kan opname gepaard gaan met meerkosten.

Voorwaarde triëntine

Uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Wilson die niet kan uitkomen met een therapie met D-penicillamine in de maximaal verdraagbare dosering.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport
triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 3 maart 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019030321
Volgnummer	2019064427
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteurs	mw. P.K. Cheung mw T.M.C. Vrinzen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®)—5
1.2	Aard en beloop van de ziekte—5
1.3	Behandeling—6
1.3.1	Chelators—7
1.3.2	Zinkacetaat—7
1.4	Voorstel registratiehouder voor opname in GVS—8
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—9
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—9
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—9
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—9
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—9
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—10
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—11
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—12
3.3	Beoordeling budgetimpact—12
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—13
4	Conclusie plaatsing in GVS—15
5	Advies Farmacotherapeutisch Kompas—17
6	Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 6 januari 2020 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®).

1.1 Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®)

Samenstelling

Een filmomhulde tablet bevat triëntine tetrahydrochloride (trientine 4HCL), overeenkomend met 150 mg triëntine. De langwerpige tablet heeft aan elke zijde een breuklijn. Iedere verpakking bevat 9 blisters met 8 filmomhulde tabletten (=72 tabletten per verpakking).

Geregistreerde indicatie

Cuprior® is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.^{1 2}

Dosering Cuprior®¹

De aanvangsdosis komt doorgaans overeen met de laagste dosis in het bereik en die dosis dient vervolgens op basis van de klinische respons van de patiënt te worden aangepast.

De aanbevolen dosis bij volwassenen is tussen 450 mg en 975 mg (3 tot 6½ filmomhulde tabletten) per dag in 2 tot 4 verdeelde doses.

De aanvangsdosis bij pediatrische patiënten is lager dan voor volwassenen en hangt af van leeftijd en lichaamsgewicht. Bij kinderen ≥ 5 jaar is de dosis doorgaans tussen 225 mg en 600 mg per dag (1½ tot 4 filmomhulde tabletten) in 2 tot 4 verdeelde doses.

Cuprior® dient te worden ingenomen op een lege maag, ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd en met ten minste één uur ertussen bij inname van een ander geneesmiddel, voedsel of melk.

1.2 Aard en beloop van de ziekte

De ziekte van Wilson (*Wilson's disease* = WD) is een zeldzame, erfelijke (autosomaal recessief) koperstapelingsziekte veroorzaakt door mutaties in het ATP7B-gen dat gelegen is op chromosoom 13.³ Afwezigheid of verminderde functie van het ATP7B eiwit leidt tot een verstoring in het kopertransportsysteem.

Door de ziekte is de lever niet in staat om koper met de gal uit te scheiden, of om koper in ceruloplasmine in te bouwen. Dit veroorzaakt een geleidelijke stapeling van koper in het lichaam. Aanvankelijk in de lever, en later ook in (de basale kernen van) de hersenen en andere organen zoals nieren en cornea (zichtbaar als Kayser-Fleischer ringen in de ogen).

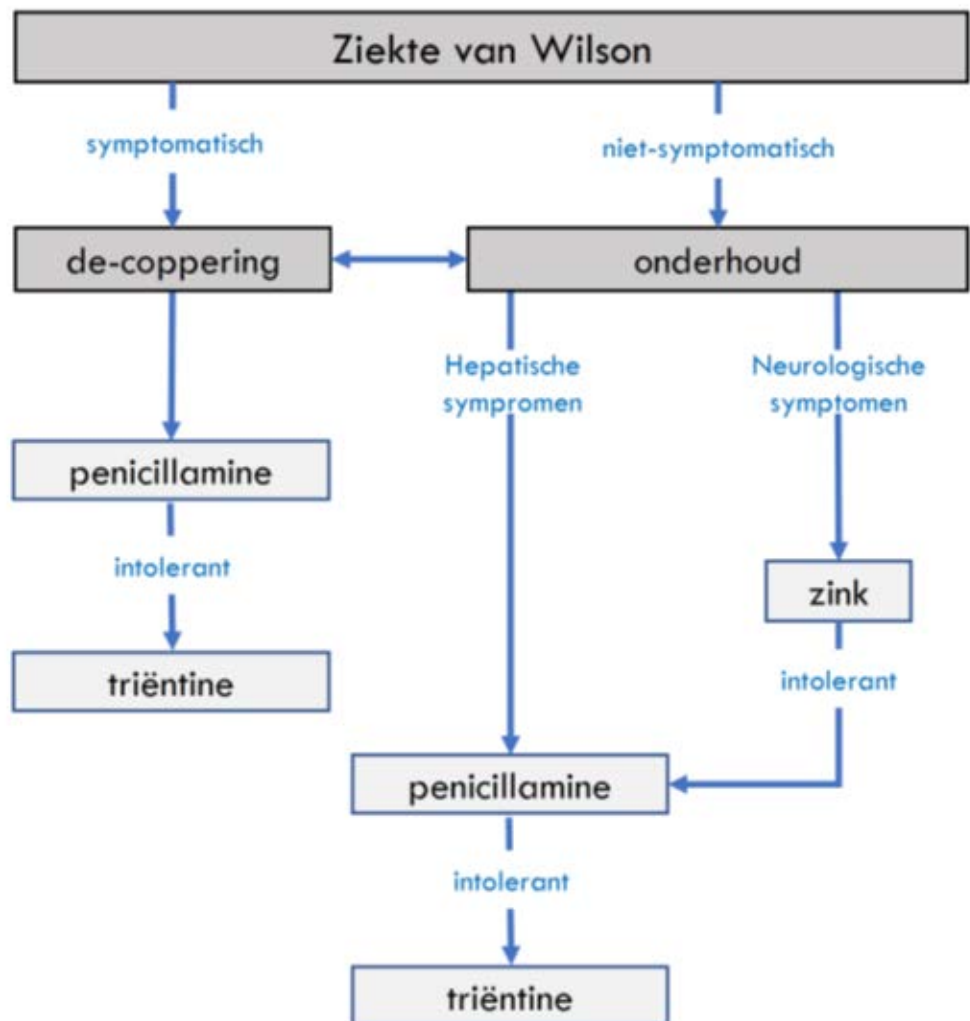
De eerste manifestatie van de ziekte is meestal tussen de 5 en 35 jaar.⁴

WD kenmerkt zich door neurologische symptomen die gepaard gaan met chronische hepatitis leidend tot levercirrose. Tenzij behandeling wordt ingesteld overlijden patiënten met deze ziekte, hetzij door leverfalen, hetzij door ernstige neurologische problemen.

1.3**Behandeling**

Er is geen Nederlandse behandelrichtlijn voor de ziekte van Wilson beschikbaar. Volgens experts worden bij behandeling van patiënten met WD in Nederland de EASL (2012) en ESPGHAN (2018) richtlijnen gevolgd, respectievelijk voor volwassenen en voor kinderen.^{4 5}

Op basis van de Europese richtlijnen EASL en ESPGHAN komt de aanvrager tot het volgende behandelingschema bij de ziekte van Wilson, dat door Nederlandse experts wordt onderschreven.⁶



Het behandelingsdoel bij de ziekte van Wilson bestaat uit het verwijderen van overtollig koper uit het lichaam ('de-coppering' of ont kopering) en het voorkómen van verdere koper accumulatie in het lichaam (onderhoudsbehandeling). Er is een onderscheid tussen symptomatische behandeling en onderhoudsbehandeling.

De behandeling is levenslang, tenzij een levertransplantatie wordt uitgevoerd. Levertransplantatie is de enige effectieve behandeling voor patiënten met acuut leverfalen die niet reageren op de klassieke behandeling.

Medicamenteuze behandeling van de ziekte van Wilson bestaat uit chelatie (ont kopering) en onderhoudsbehandeling met zinktherapie.

Er is gebrek aan bewijs van goede kwaliteit, die inzicht geeft in de relatieve behandel-effecten van de verschillende middelen bij de ziekte van Wilson.⁴

1.3.1

Chelators

Het werkingsmechanisme van chelator berust op vorming van een stabiel complex met koper, dat via de urine kan worden uitgescheiden. Daarnaast kan het ook met koper in het maag-darmkanaal een chelaat vormen, waardoor de normale koperabsorptie wordt geremd.⁷ Het doel van onderhoudsbehandeling is om de concentratie van vrij koper in het serum binnen aanvaardbare grenzen te houden. De meest betrouwbare indicator voor het controleren van de therapie is de bepaling van vrij koper in serum, wat wordt berekend aan de hand van het verschil tussen het totale koper en het aan ceruloplasmine gebonden koper (de normale concentratie vrij koper in het serum is doorgaans 100 tot 150 microgram/l).¹

In Nederland zijn de chelators d-penicillamine of triëntine beschikbaar. Triëntine is in 1969 geïntroduceerd als een alternatief voor d-penicillamine.⁴

- *D-penicillamine* is niet langer meer geregistreerd als geneesmiddel in Nederland. Gerodyl® is sinds 2002 niet meer op de markt verkrijgbaar en de handelsvergunning is op verzoek van de registratiehouder in 2014 ingetrokken.⁸ Import via de internationale apotheek is mogelijk. Daarnaast is een doorgeleverde bereiding opgenomen in de G-standaard. Omdat deze producten met D-penicillamine geen geregistreerde geneesmiddelen zijn, zijn ze niet opgenomen in het GVS.
- Triëntine
 - triëntine 2HCL is sinds 1969 beschikbaar op basis van registratie in het Verenigd Koninkrijk van Cufence® (van Univar). De (meeste) patiënten die behandeld worden met triëntine gebruikten triëntine 2HCL, die tot voor kort met speciale ontheffing naar Nederland werd geïmporteerd. Op 25 juli 2019 heeft de EMA een handelsvergunning afgegeven voor Cufence®.⁸ Hierdoor is import in principe niet meer nodig. Echter, de registratiehouder van Cufence® heeft op dit moment (februari 2020) het middel nog niet op de markt gebracht in Nederland.
 - triëntine 4HCL (Cuprior®; deze beoordeling) is sinds september 2017 geregistreerd als geneesmiddel.¹

1.3.2

Zinkacetaat

Het actieve deel is zink, dat de intestinale absorptie van koper uit het voedsel en van endogeen uitgescheiden koper blokkeert. Zink induceert de productie van metallothioneïne in de enterocyt. Dit eiwit bindt aan koper waardoor het niet in bloed terecht komt. Het gebonden koper wordt via de feces geëlimineerd.⁹ Zink werd al in begin jaren 60 door Schouwink in Nederland gebruikt bij de ziekte van Wilson.⁴ Wilzin® (zinkacetaat dihydraat) is geregistreerd in 2004. Na beoordeling door het Zorginstituut is Wilzin® in 2005 toegelaten tot het GVS.¹⁰

Overige opmerkingen

- 1 Op 19 maart 2015 is Cuprior® door de EMA aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Wilson (EU/3/15/1471).¹¹ Deze toekenning is later weer ingetrokken door de registratieautoriteit. Door de beschikbaarheid van triëntine dihydrochloride (Cufence®)¹² in Europa voldoet Cuprior® namelijk niet langer meer aan een van de criteria voor een weesgeneesmiddel. De COMP concludeerde namelijk dat Cuprior® (trientine tetrahydrochloride) geen significant voordeel heeft boven triëntine dihydrochloride. Op 2 oktober 2017 heeft de EMA, op advies van de COMP, de weesstatus voor Cuprior® weer verwijderd (EMA/568817/2017).¹³
- 2 Deze aanvraag gaat over de inzet van triëntine bij patiënten met WD die

intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine, of wel een tweedelijns-toepassing na D-penicillamine. In literatuur zijn ook publicaties verschenen over een eerstelijns inzet van triëntine (dus vóór D-penicillamine), inclusief een recente systematische review uit 2019.¹⁴ De eerstelijns toepassing van triëntine 4HCL bij WD is niet geregistreerd, dit is ook niet de vraag van de registratiehouder. Om die reden wordt deze off-label toepassing in dit rapport niet besproken.

1.4

Voorstel registratiehouder voor opname in GVS

De registratiehouder stelt voor om Cuprior® te laten opnemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van triëntine tetrahydrochloride is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Op dit moment worden patiënten met de ziekte van Wilson die aangewezen zijn op triëntine, behandeld met Cufence® (trientine 2HCL, via import uit het buitenland). Cufence® is echter niet opgenomen in het GVS (het Zorginstituut heeft geen aanvraag hiervoor ontvangen), een beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid tussen Cuprior® en Cufence® is daarom niet aan de orde.

Voor de behandeling van de ziekte van Wilson is een ander geneesmiddel in het GVS, waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst. Wilzin® (zinkacetaat dihydraat) is opgenomen op bijlage 1B.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Triëntine 4HCL is geïndiceerd als chelatie behandeling voor (zowel symptomatische als niet-symptomatische) patiënten met WD die intolerant zijn voor D-penicillamine. Zinkacetaat (Wilzin®) is ook geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson, maar volgens de Europese richtlijn is het toepassen van zink bij WD beperkt tot de behandeling waarbij neurologische symptomen op de voorgrond staan. Ook heeft zink geen plaats bij de symptomatische ('de-coppering') behandeling van patiënten met hepatische symptomen.

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Triëntine 4HCL tablet en zinkacetaat capsule worden beide oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Triëntine 4HCL is bestemd voor patiënten ≥ 5 jaar. Zinkacetaat (Wilzin®) kan worden toegepast bij volwassenen en kinderen vanaf 1 jaar.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Nvt. Gezien het feit dat er geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied heeft een beoordeling over klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen triëntine 4HCL en zinkacetaat geen toegevoegde waarde voor de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) is niet onderling vervangbaar met het enige geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS en bestemd voor de behandeling van WD. Eventuele vorming van een nieuw cluster van Cuprior® met Wilzin® (zinkacetaat) is daarom niet aan de orde.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of triëntine tetrahydrochloride in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Bij patiënten met ziekte van Wilson die intolerant zijn voor een therapie met D-penicillamine is triëntine een gebruikelijke behandeling (*well established use* met triëntine 2HCL).

De aanvrager claimt dat triëntine 4HCL (Cuprior®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de huidige behandeling met triëntine 2HCL op basis van klinische effectiviteit.

Verder vindt de aanvrager dat Cuprior® een voordeel heeft ten opzichte van triëntine 2HCL, met name op het gebied van gebruiksgemak (hogere biologische beschikbaarheid, betere formulering die bij kamertemperatuur kan worden bewaard, in de praktijk 2 inname momenten per dag in plaats van 3, kleinere tabletten die te halveren zijn, een ruimere tijdsperiode voor inname [1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd versus 0,5 tot 1 uur vóór een maaltijd innemen]) en een lager incidentie van bijwerkingen en hierdoor minder mensen die de behandeling moeten staken door bijwerkingen.

Inhoudelijke bespreking therapeutische plaats

Cuprior® heeft als hybride geneesmiddel een registratie van de EMA verkregen, gebaseerd op een vergelijking met het referentie geneesmiddel triëntine dihydrochloride (2HCL).

De onderbouwing voor de registratie van Cuprior® bestaat uit:

- gegevens uit gepubliceerde literatuur,
- twee farmacokinetische studies van Cuprior® ten opzichte van triëntine 2HCL bij gezonde volwassenen (twee fase 1 *singel-dose* studies; n=26 en n=28; de TRIUMPH studies)², en
- een retrospectief cohort onderzoek met 43 patiënten (33 volwassenen en 11 kinderen) in een ziekenhuis in Frankrijk (Lariboisière ziekenhuis in Parijs; dataverzameling: 1970-2010).²

De CHMP heeft in april 2017 geoordeeld dat de overlegde gegevens voldoende zijn voor een hybride registratie. Op basis van de beperkte gegevens van de farmacokinetische studies (waaronder biologische beschikbaarheid van het middel) en een klein cohort onderzoek (verandering van symptomen, tolerantie van het middel) is geconcludeerd dat de balans tussen werkzaamheid en risico's positief is en een handelsvergunning voor Cuprior® kan worden afgegeven.²

In een aanbeveling later (oktober 2017; over het intrekken van de status van weesgeneesmiddel voor Cuprior®) schrijft de COMP: *'However, the COMP did not conclude that Cuprior is of significant benefit over trientine dihydrochloride. The company for Cuprior had claimed that Cuprior would significantly improve availability of trientine throughout the EU; however, the company did not provide sufficient evidence to demonstrate lack of availability of trientine in the EU.'*¹³

Bij de beoordeling van *benefit* door de COMP is zowel de werkzaamheid als veiligheid betrokken. Gezien het kleine aantal onderzochte patiënten moeten de bevindingen over de incidentie van bijwerkingen en het aantal stakers met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd: in het Franse cohort waren 13 patiënten die met triëntine 4HCL zijn behandeld, daarnaast moesten 11 patiënten stoppen met de

behandeling door productiestop van triëntine 4HCL. Deze beperkte data zijn onvoldoende voor de conclusie dat er een verschil in ongunstige effecten zou zijn. Andere mogelijke voordelen die door de aanvrager zijn benoemd (biologische beschikbaarheid en gebruiksgemak) geven ook onvoldoende reden tot een andere waardering over de therapeutische waarde.

- Dat de biologische beschikbaarheid tussen verschillende zoutvormen anders zou kunnen zijn is bekend. Daarom kunnen de aanbevolen doseringen bij verschillende zouten ook anders zijn. Dit aspect is reeds verwerkt in de registratietekst.
- Een beter gebruiksgemak heeft zeker een waarde voor de patiënt. Echter, doseringsgemak *an sich* is niet voldoende voor een therapeutische meerwaarde. Eventuele voordelen van gebruiksgemak moeten leiden tot een betere effectiviteit (gunstige effecten) of minder ongunstige effecten. Dit is echter niet aangetoond. Overigens, de aanvrager claimt ook geen therapeutische meerwaarde voor Cuprior® maar een gelijke waarde ten opzichte van triëntine 2HCL.

Gezien het feit dat triëntine 2HCL sinds de jaren zestig al wordt toegepast bij de behandeling van de ziekte van Wilson (*well established use*), dit middel wordt aanbevolen in richtlijnen, en de conclusie van de EMA dat er geen belangrijke (met name farmacokinetische) beperkingen zijn gevonden bij triëntine 4HCL (Cuprior®) ten opzichte van triëntine 2HCL kan Zorginstituut zich vinden in de claim van de aanvrager dat triëntine 4HCL (Cuprior®) een gelijke therapeutische waarde heeft als triëntine 2HCL (Cufence®) bij de gevraagde indicatie.

Conclusie:

Voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Wilson die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine heeft triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) een gelijke therapeutische waarde in vergelijking met triëntine dihydrochloride.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Aangezien de budget impact van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) onder de grens van €10 miljoen ligt voor het uitvoeren van een farmaco-economische (FE) analyse, heeft het Zorginstituut aan de aanvrager vrijstelling van het FE-gedeelte van het vergoedingsdossier verleend.

Conclusie:

Nvt.

3.3 Beoordeling budgetimpact

Opname op lijst 1B van het GVS van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) bij de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €2,1 en €7,6 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Cuprior® worden meegenomen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van triëntine 2HCL (Cufence®) zal opname van Cuprior® gepaard gaan met kostenbesparingen die geraamd worden tussen de €0,6 en €1,8 miljoen in het derde jaar.

Er is een risico dat Cuprior® off-label als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet. In het realistische scenario (van 196 gediagnosticeerde patiënten en een dagelijkse dosering van 4 tabletten Cuprior®) zou dit gaan om 108 patiënten. Als Cuprior® zou worden ingezet ter substitutie van D-penicillamine wordt de totale budget

impact van Cuprior® na drie jaar geschat op €7,1 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) kan op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) kan op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst.

Verder adviseert Zorginstituut Nederland triëntine ook op te nemen op bijlage 2 van de Regeling. De nadere voorwaarden kunnen als volgt worden geformuleerd:

Triëntine

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Wilson die niet kan uitkomen met een therapie met D-penicillamine in de maximaal verdraagbare dosering.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

Het behandeldoel bij de ziekte van Wilson bestaat uit het verwijderen van overtollig koper uit het lichaam (ontkopering) en het voorkómen van verdere koper accumulatie in het lichaam (onderhoud). De behandeling is levenslang, tenzij een levertransplantatie wordt uitgevoerd.

Bij de symptomatische behandeling en de onderhoudsbehandeling van hepatische symptomen kunnen chelators (d-penicillamine, of bij intolerantie triëntine) worden ingezet.

Bij de onderhoudsbehandeling van neurologische symptomen wordt zinkacetaat ingezet. Bij intolerantie voor zink kan d-penicillamine worden ingezet, en bij intolerantie voor d-penicillamine komt triëntine in aanmerking.

Met triëntine dihydrochloride is meer ervaring en klinische data beschikbaar dan met triëntine tetrachloride.

6 Literatuur

- ¹ EMA London. SmPC van Cuprior®. 2017. Beschikbaar via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_nl.pdf
- ² EMA London. EPAR van Cuprior®. April 2017 Beschikbaar via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ³ Houwen RHJ. Wilson disease: from clinical to molecular. s.n., 1991. 126 p. Geraadpleegd in januari 2020 via [https://www.rug.nl/research/portal/publications/wilson-disease\(5916a32e-7665-4266-86cc-db9547fe9d65\)/export.html](https://www.rug.nl/research/portal/publications/wilson-disease(5916a32e-7665-4266-86cc-db9547fe9d65)/export.html)
- ⁴ European Association for Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease. J of Hepatol, 2012; 56: 671-685.
- ⁵ Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN, 2018; 66(2): 334-344.
- ⁶ GMP Orphan. Dossier triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) d.d. 27-11-2019.
- ⁷ Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/trientine>
- ⁸ CBG Utrecht. Overzicht van intrekkingen na afweging patiëntenbelang 2014. Geraadpleegd in januari 2020 via <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/publicaties/2020/01/01/overzicht-van-intrekkingen-na-afweging-patientenbelang-2014/2014-overzicht-intrekkingen-na-afweging-patientenbelang.pdf>
- ⁹ Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/z/zinkacetaat>
- ¹⁰ Zorginstituut Nederland Diemen. CFH-rapport 05/30: zinkacetaatdihydraat (Wilzin®). Uitgebracht aan de minister op 1 november 2005. Opvraagbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- ¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151471>
- ¹² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cufence>
- ¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-removal-orphan-designation-time-marketing-authorisation-cuprior-trientine_en.pdf
- ¹⁴ Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et al. Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. Liver international, 2019

Budgetimpactanalyse van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine

Beoordeling in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 3 maart 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019030321
Volgnummer	2019031040
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. (Annemieke) van der Waal, plaatsvervangende secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. T.M.C. Vrinzen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed en Immunologie
Fabrikant	GMP-Orphan

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—8
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—8
- 2.4 Aannames—10

3 Budgetimpactanalyse—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Dit middel kan worden ingezet voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) is geregistreerd voor de volgende indicatie: 'De ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine'.^{1,2}

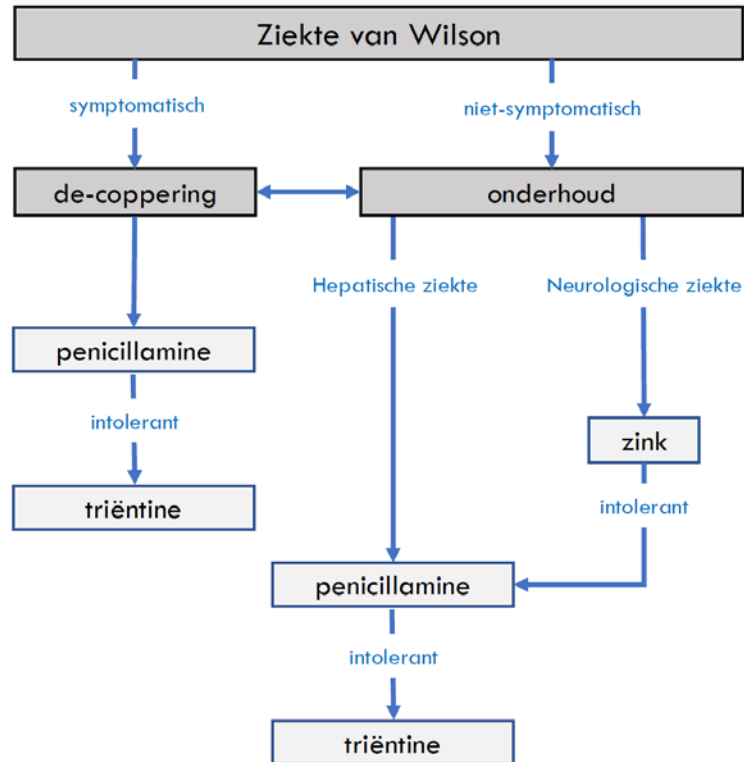
1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De ziekte van Wilson is een recessief erfelijke aandoening waarbij de lever niet in staat is om koper met de gal uit te scheiden, of om koper in ceruloplasmine in te bouwen. Dit veroorzaakt een geleidelijke stapeling van koper in het lichaam. Aanvankelijk in de lever, en later ook in (met name de basale kernen van) de hersenen en andere organen zoals nieren en cornea (zichtbaar als Kayser-Fleischer ringen in de ogen). De ziekte van Wilson kenmerkt zich door neurologische symptomen die gepaard gaan met chronische hepatitis leidend tot levercirrose. Tenzij behandeling wordt ingesteld overlijden van patiënten met deze ziekte, hetzij door leverfalen, hetzij door ernstige neurologische problemen.

Er is geen Nederlandse behandelrichtlijn voor de ziekte van Wilson beschikbaar. Volgens experts worden bij behandeling van patiënten met de ziekte van Wilson in Nederland de EASL (2012) en ESPGHAN (2018) richtlijnen gevolgd, respectievelijk voor volwassenen en voor kinderen.^{3,4} Op basis van de Europese richtlijnen EASL en ESPGHAN komt de aanvrager tot het behandelingschema van de ziekte van Wilson, zoals gevisualiseerd in Figuur 1.

Het behandelingsdoel bij de ziekte van Wilson bestaat uit het verwijderen van overtollig koper uit het lichaam ('de-coppering') en het voorkomen van verdere koper accumulatie in organen (onderhoud). De behandeling is levenslang, tenzij een levertransplantatie wordt uitgevoerd. Levertransplantatie is de enige effectieve behandeling voor patiënten met acuut leverfalen die niet reageren op de klassieke behandeling. Medicamenteuze behandeling van de ziekte van Wilson bestaat uit chelatie ('de-coppering') en onderhoudsbehandeling met zinktherapie. Bij een 'de-coppering' behandeling ligt de nadruk op het verwijderen van koper uit het lichaam met behulp van koperchelators (D-penicillamine of triëntine), waarbij koper wordt gebonden en vervolgens via de urine uitgescheiden.³ Als onderhoudsbehandeling, waarbij de patiënt niet-symptomatisch is, kan voor een behandeling met een koperchelator of zink worden gekozen, waarbij de opname van koper uit de voeding wordt tegengegaan.⁴

Figuur 1. Behandelingschema ziekte van Wilson



Triëntine was voorsnog niet in Nederland geregistreerd. Echter, triëntine dihydrochloride (Cufence®) is al meer dan 30 jaar in het Verenigd Koninkrijk (VK) geregistreerd voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Wilson die intolerant zijn voor behandeling met D-penicillamine. Via de internationale apotheek is deze in het VK geregistreerde triëntine dihydrochloride in Nederland beschikbaar. Patiënten krijgen de behandeling vergoed op basis van de aanspraak op farmaceutische zorg bij rationale farmacotherapie bij een aandoening die minder vaak voorkomt dan 1:150.000 inwoners van Nederland. Op 25 juli 2019 heeft de EMA een handelsvergunning gegeven voor Cufence®.⁵

Cuprior® heeft op basis van triëntine in een andere zoutvorm (tetrahydrochloride in plaats van dihydrochloride) EMA-registratie verkregen.² De voorgestelde plaats van Cuprior® in de behandeling van patiënten met de ziekte van Wilson is voor patiënten die intolerant zijn voor D-penicillamine.^{1,2} Op basis van de gelijke plaats in de behandeling en het gelijke werkingsmechanisme (koper-chelerende behandeling) is Cufence® de vergelijkende behandeling van Cuprior®.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentieschattingen van de ziekte van Wilson liggen tussen de 1 op de 30.000-50.000 personen.^{2,3,6} Het Zorginstituut gaat in deze budgetimpactanalyse uit van een prevalentie van 1 op de 40.000 personen in Nederland. Doordat de klinische presentatie van de ziekte van Wilson erg varieert kan de diagnose echter worden gemist.^{3,6} In een realistisch scenario neemt het Zorginstituut aan dat 46% van het theoretisch verwachte aantal patiënten gediagnosticeerd zijn (scenario 1).⁶ Uitgaand van een inwoneraantal van 17 miljoen wordt een aantal van 425 prevalentie patiënten verwacht in Nederland, waarvan 196 gediagnosticeerd. Een maximum scenario gaat ervan uit dat alle prevalentie patiënten gediagnosticeerd zijn (scenario 2).

Incidentieschattingen van de ziekte van Wilson liggen rond de 1 op de 75.000.⁷ Uitgaand van het aantal geboortes in 2018 (168.525)⁸, worden er naar verwachting jaarlijks 2 kinderen met de ziekte van Wilson geboren. Er wordt in deze budgetimpactanalyse echter aangenomen dat het aantal incidentie patiënten gelijk is aan het aantal patiënten dat sterft. Daardoor blijven de patiënt aantallen stabiel gedurende de drie jaar van de budgetimpactanalyse.

Er is weinig informatie beschikbaar over de verdeling van patiënten over de verschillende behandelopties. Het Zorginstituut gaat derhalve mee met de verdeling zoals aangegeven door de aanvrager. Verwacht wordt dat 30% van de gediagnosticeerde patiënten symptotische 'de-coppering' behandeling ontvangt met D-penicillamine. De resterende 70% van de patiënten ontvangt onderhoudsbehandeling voor niet-symptomatische of neurologische ziekte waarvan 36% behandeld wordt met D-penicillamine en 64% met zink. Van de patiënten die behandeld worden met D-penicillamine is 30% intolerant.³ Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met triëntine. Tabel 1 geeft een overzicht van het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met triëntine, zowel voor scenario 1 als 2.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®)

	Scenario 1: realistisch			Scenario 2: maximum		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal inwoners in Nederland	17 miljoen			17 miljoen		
Prevalentie	1:40.000			1:40.000		
Aantal prevalentie patiënten	425			425		
<i>Waarvan gediagnosticeerd</i>	196 (425*0,46)			425 (425*1)		
Patiënten in 'de-coppering'						
<i>Met D-penicillamine</i>	59 (196*0,3)			128 (425*0,3)		
Patiënten in onderhoud						
<i>Met D-penicillamine</i>	49 (196*0,7*0,36)			107 (425*0,7*0,36)		
<i>Met zink</i>	88 (196*0,7*0,64)			190 (425*0,7*0,64)		
Aantal patiënten in aanmerking voor triëntine	33 (59*0,3 + 49*0,3)			70 (128*0,3 + 107*0,3)		

Marktpenetratie

In deze budgetimpactanalyse wordt in het realistische scenario uitgegaan van 33 patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling met triëntine (Tabel 1). In het scenario waarbij alle prevalentie patiënten gediagnosticeerd zijn wordt het totale aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met triëntine geschat op 70. Verwacht wordt dat de patiëntenpopulatie in beide scenario's stabiel blijft.

Naar verwachting zal de import van Cufence® uit het VK stoppen zodra Cuprior® wordt opgenomen in het basispakket. Voor deze berekening is daarom aangenomen dat 100% van de patiënten die momenteel Cufence® gebruiken zullen overstappen op Cuprior® in het eerste jaar na markttoetreding.

Off-label gebruik

Deze budgetimpactanalyse gaat ervan uit dat alleen patiënten die intolerant zijn voor behandeling met D-penicillamine in aanmerking komen voor behandeling met triëntine. Er is echter een risico op off-label gebruik aangezien richtlijnen aangeven dat triëntine ook als eerstelijns chelerende behandeling kan worden ingezet, gezien de hoge toxiciteit van D-penicillamine.^{3,9,10} Het mogelijke off-label gebruik zou het totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met triëntine aanzienlijk kunnen verhogen. In het realistische scenario zouden er (59+49) 108 patiënten in aanmerking komen voor Cuprior® (zie Tabel 1).

2.2 Substitutie

De standaardbehandeling van patiënten met de ziekte van Wilson die intolerant zijn voor behandeling met D-penicillamine bestaat uit triëntine.^{2,3} Vooralsnog is alleen het in het VK geregistreerde Cufence® beschikbaar in Nederland via de internationale apotheek. Patiënten krijgen de behandeling vergoed op basis van de aanspraak op farmaceutische zorg bij rationele farmacotherapie bij een aandoening die minder vaak voorkomt dan 1:150.000 inwoners van Nederland. Het is echter onbekend hoeveel patiënten dit vergoed krijgen.

Farmacokinetisch onderzoek toont dat door een hogere biologische beschikbaarheid van Cuprior® de aanbevolen dosis ongeveer 40% lager is dan die van Cufence®.² De lagere dagelijkse dosering, de behandeling op maat doordat tabletten halveerbaar zijn, en de mogelijkheid om Cuprior® te bewaren op kamertemperatuur in plaats van in de koelkast^{1,2}, zal mogelijk leiden tot een verhoogd gebruiksgemak van Cuprior® ten opzichte van Cufence®.

Verwacht wordt dat alle patiënten in jaar 1 zullen overstappen van Cufence® naar Cuprior®.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De aanbevolen dosering van Cuprior® ligt tussen 450 mg en 975 mg (3 tot 6,5 filmomhulde tabletten) per dag in 2 tot 4 verdeelde doses voor volwassenen. Voor kinderen ligt de dosering tussen de 225 mg en 600 mg (1,5 tot 5 filmomhulde tabletten) per dag verdeeld in 2 tot 4 doses. Voor een optimaal therapeutisch effect dient de benodigde dosis Cuprior® individueel op basis van de klinische respons te worden bepaald.² Gebaseerd op gegevens uit de Duitse klinische praktijk geeft de aanvrager aan dat een dosering van 4 tabletten per dag (600 mg), verdeeld over 2 innamemomenten, de meest gebruikte dosering is. Het Zorginstituut gaat in het realistische scenario van deze budgetimpactanalyse mee met een gemiddelde dosering van 4 tabletten per dag. In het maximum scenario wordt gerekend met een maximale dosering van 6,5 tabletten (975 mg) per dag.

De AIP van Cuprior® is €3.300,- per verpakking van 72 stuks. Met een dagelijkse

dosering van 4 tabletten (150 mg) zijn de kosten per dag €183,33 (Tabel 2). In totaal kost de behandeling jaarlijks €66.916,67 per patiënt. De totale jaarlijkse kosten in het scenario met maximale dosering zijn €108.739,58 per patiënt.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) bij de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine

	<i>Cuprior® scenario 1</i>	<i>Cuprior® scenario 2</i>
Dagelijkse dosering	4 tabletten	6,5 tabletten
Aantal tabletten/jaar	1460	2372,5
Aantal tabletten per verpakking	72	72
Kosten per verpakking (A.I.P.)	€3.300	€3.300
Kosten per tablet (A.I.P.)	€45,83	€45,83
Kosten per dag	€183,33	€297,92
Totale kosten per jaar	€ 66.916,67	€ 108.739,58

De aanbevolen dosering van Cufence® ligt tussen de 800 mg en 1600 mg (4-8 capsules) per dag voor volwassenen verdeeld over 2-4 doses, uitgedrukt in triëntine base.¹¹ Voor kinderen is de dosering 400 mg tot 1000 mg (2-5 capsules) per dag verdeeld over 2-4 doses. Het Zorginstituut rekent voor deze budgetimpactanalyse met twee dosering scenario's. Gezien de dagelijkse dosering van Cufence® gemiddeld 40% hoger ligt dan dat van Cuprior®, wordt in een realistisch scenario uitgegaan van een gemiddelde dagelijkse dosering van (600/(1-40%)) 1000 mg Cufence® (5 capsules) per dag. Dit is gelijk aan een gemiddelde dagelijkse dosering van 600 mg Cuprior®. Een maximum scenario gaat uit van een maximale dosering van 1600 mg (8 capsules) Cufence® per dag.

Vanuit de internationale inkoper Orly Pharma heeft het Zorginstituut vernomen dat de geïmporteerde prijs van Cufence® uit het VK rond de €4.600,- per verpakking van 100 stuks is. Deze prijs is inclusief een marge voor de internationale inkoper. Met een dagelijkse dosering van 5 capsules (200 mg triëntine base) zijn de inkoopkosten per dag €230 (Tabel 3). In totaal kost de behandeling jaarlijks €83.950 per patiënt. De totale jaarlijkse kosten in het scenario met maximale dosering zijn €134.320 per patiënt.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van triëntine dihydrochloride (Cufence®) bij de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine

	<i>Cufence® scenario 1</i>	<i>Cufence® scenario 2</i>
Dagelijkse dosering	5 capsules	8 capsules
Aantal capsules/jaar	1825	2920
Aantal capsules per verpakking	100	100
Kosten per verpakking	€4.600	€4.600
Kosten per tablet	€46	€46
Kosten per dag	€230	€368
Totale kosten per jaar	€ 83.950	€ 134.320

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het verschil in therapietrouw tussen Cuprior® en Cufence®. Er is om die reden uitgegaan van een therapietrouw van 100% in beide armen.

Off-label gebruik

Eventueel off-label gebruik van Cuprior® als eerstelijns behandeling bij de ziekte van Wilson zal behandeling met D-penicillamine gedeeltelijk kunnen substitueren. D-penicillamine is niet geregistreerd in Nederland, maar is wel beschikbaar als doorgeleverde bereiding. Op basis van de Z-index worden de kosten van D-penicillamine geschat op €77,50 per verpakking van 50 tabletten van 250 mg. De DDD van d-penicillamine is 500 mg per dag (2 tabletten).¹² De dagelijkse kosten van D-penicillamine komen daarmee op (€77,50/25) €3,10. Per jaar zal dit (€3,10*365) €1.131,50 per patiënt bedragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De prevalentie van de ziekte van Wilson in Nederland is 1 op de 40.000 personen
- In een realistisch scenario zijn 46% van de prevalentie patiënten gediagnosticeerd
- In een maximum scenario zijn alle prevalentie patiënten gediagnosticeerd
- Van de gediagnosticeerde patiënten ontvangt 30% 'de-coppering' behandeling met D-penicillamine en 70% onderhoudsbehandeling of behandeling voor neurologische ziekte
- Van de niet-symptomatische en neurologische patiënten ontvangt 36% behandeling met D-penicillamine en 64% behandeling met zink-acetaat of sulfaat
- Van de patiënten die behandeld worden met D-penicillamine is 30% intolerant
- De patiëntenpopulatie blijft stabiel
- Cuprior® vervangt behandeling met Cufence®
- Alle patiënten stappen in het eerste jaar over van Cufence® naar Cuprior®
- De realistische dosering van Cuprior® is 4 tabletten (600 mg) per dag. Er is aangenomen dat dit gelijk is aan een gemiddelde dagelijkse dosering van 5 capsules (1000 mg) Cufence®.
- In het maximum scenario wordt uitgegaan van een dagelijkse dosering van Cuprior® van 6,5 tabletten (975 mg). Er is aangenomen dat dit gelijk is aan een dosering van 8 capsules (1600 mg) Cufence® per dag.
- In een off-label scenario komen 108 patiënten mogelijk in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met Cuprior® ter substitutie van D-penicillamine.

3 Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut heeft twee scenario's meegenomen in deze budgetimpactanalyse. Scenario 1 gaat uit van 196 gediagnosticeerde patiënten en een gebruikelijke dagelijkse dosering 4 tabletten (van 150 mg) voor Cuprior® en 5 capsules (van 200 mg) Cufence®. Scenario 2 berekent de budget impact op basis van het maximale aantal gediagnosticeerde patiënten (n=425) en een maximale dosering van 6,5 tabletten Cuprior® en 8 capsules Cufence®.

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Opname van Cuprior® drie jaar na vergoeding uit het basispakket zal leiden tot een geschatte kostenbesparing van €556.990. In het maximum scenario is de geschatte kostenbesparing na drie jaar €1.800.861.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) aan het behandelarsenaal voor de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine

Jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Cuprior®	Totale kosten/jaar Cufence®	Totale kosten/jaar incl. substitutie
Scenario 1: realistisch				
1	33	€ 2.188.175	€ 2.745.165	- € 556.990
2	33	€ 2.188.175	€ 2.745.165	- € 556.990
3	33	€ 2.188.175	€ 2.745.165	- € 556.990
Scenario 2: maximum				
1	70	€ 7.655.267	€ 9.456.128	- € 1.800.861
2	70	€ 7.655.267	€ 9.456.128	- € 1.800.861
3	70	€ 7.655.267	€ 9.456.128	- € 1.800.861

Off-label gebruik

Als extra scenario is meegenomen dat Cuprior® als eerstelijnsbehandeling wordt toegepast ter substitutie van D-penicillamine (off-label). In het realistische scenario (van 196 gediagnosticeerde patiënten en een dagelijkse dosering van 4 tabletten Cuprior®) zou dit gaan om 108 patiënten (zie Tabel 1). In dit scenario wordt de totale budget impact na drie jaar geschat op €7,1 miljoen. Hierbij is uitgegaan van een marktpenetratie van 100% in jaar 1. Dit is waarschijnlijk een overschatting.

4 Conclusie

Opname op lijst 1B van het GVS van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) bij de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen \geq 5 jaar die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €2,1 en €7,6 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Cuprior® worden meegenomen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van Cufence® zal opname gepaard gaan met kostenbesparingen ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen de €0,6 en €1,8 miljoen in het derde jaar.

Er is daarbij onzekerheid over het aantal gediagnosticeerde patiënten en de gebruikelijke dagelijkse dosering van zowel Cuprior® als Cufence®. Tevens is er onzekerheid over de prijs van Cufence®, welke wordt geïmporteerd uit het VK. Daarnaast is er een risico dat Cuprior® off-label gebruikt zal worden ter substitutie van D-penicillamine. Als Cuprior® als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet ter substitutie van D-penicillamine wordt de totale budget impact van Cuprior® in het realistische scenario na drie jaar geschat op €7,1 miljoen.

5 Referenties

- 1 European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Cuprior.
- 2 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Cuprior. 2017.
- 3 European Association for Study of the Liver (EASL). EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56:671-685
- 4 Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*, 2018;66(2): 334-344
- 5 European Medicines Agency. Cufence. Summary of Opinion (initial authorisation). 2019.
- 6 Møller LB et al. Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19:935-941
- 7 Houwen, R. H. J., Wilson disease: from clinical to molecular. 1991.
- 8 CBS Statline. Kerncijfers, geboorte.
<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?dl=D146>
- 9 Aggarwal A, Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:525
- 10 Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et al. Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Liver international*, 2019
- 11 European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Cufence.
- 12 KNMP Kennisbank. Informatarium Medicamentorum.
https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatarium_Medicamentorum/S142.htm
|