



(21070) TRIOGEN, IDEOGEN AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2020

1 Zulassung Swissmedic

TRIOGEN wurde von Swissmedic per 28. Mai 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung der Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson) bei Patienten, die eine Behandlung mit D-Penicillamin nicht vertragen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Eine Zulassungsstudie für TRIOGEN wurde nicht durchgeführt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TRIOGEN 250 mg wurden von Swissmedic nur summarisch geprüft. Die Zulassung stützt sich auf Trientindihydrochlorid Kapseln 300 mg, welches denselben Wirkstoff enthält und in UK seit mehr als 10 Jahren zugelassen ist.

Wirkmechanismus

Trientindihydrochlorid ist ein Kupferchelatbildner, der die Elimination von Kupfer aus dem Körper unterstützt, indem es einen stabilen löslichen Komplex bildet, der leicht über die Nieren ausgeschieden wird.

Indikation

Morbus Wilson ist eine Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels, die zu einer gestörten biliären Kupferexkretion und zu einem verminderten Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin führt. Infolge dieser toxischen Kupferakkumulation, vorrangig in Leber und Gehirn, geht die Erkrankung mit einer hepatischen und/oder neurologischen Symptomatik einher.

Das Ziel der medikamentösen Behandlung ist es, eine normale Kupferhomöostase zu erreichen. Auf metabolischer Ebene bedeutet dies, den Stoffwechsel durch erhöhte renale Elimination und durch verminderte enterale Resorption zunächst in eine negative Kupferbilanz zu führen (Initialtherapie) und später auszugleichen (Erhaltungstherapie).

Für die Initialtherapie sind Chelatbildner Mittel der Wahl. Chelatbildner ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkompleses. Zur Auswahl stehen heute Penicillamin oder Trientindihydrochlorid, wobei keines der beiden Medikamente in der Schweiz zugelassen ist.

Nach mehreren Jahren Entkupferung kann die Therapie auf eine Zinkmedikation als Erhaltungstherapie umgestellt werden. Zink stimuliert die Metallothioneinsynthese in den Enterozyten. Durch enterales Metallothionein wird Kupfer in den Enterozyten gebunden und so detoxifiziert. Der Kupfermetallothioneinkomplex kann nicht resorbiert werden und wird bei Zellerneuerung mit dem Stuhl ausgeschieden.

Zinkpräparate sind gemäss Guidelines in zwei Fällen einsetzbar:

- 1) bei asymptomatischen Patienten oder
- 2) zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Initialtherapie mit Chelat-Bidnern.

Die in den Guidelines empfohlene Erstlinien-Therapie mit Penicillamin zeigt in den Studien wie auch in der klinischen Praxis Einschränkungen aufgrund von Nebenwirkungen.

Neben leichteren beherrschbaren Störungen, verursacht durch eine dosisabhängige Toxizität (Erythem, Blutbildveränderungen, leichte Proteinurie), können im Verlauf schwere immunologisch vermittelte Reaktionen auftreten (Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, Knochenmarkdepression u. a.), die dann ein Absetzen erfordern. Diese schweren Nebenwirkungen machen in 30 % aller Patienten ein Absetzen der Therapie mit Penicillamin nötig.

Retrospektive Analyse – Weiss et al. 2013, Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013;11:1028–1035.

In einer retrospektiven Analyse bei 405 Patienten mit Morbus Wilson wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von D-Penicillamin (DPA) (n=326) im Vergleich zur Therapie mit Trientin (n=141) sowie das Outcome der Patienten mit Morbus Wilson untersucht. Es wurden gesamthaft 467 Chelatbildner-basierte Therapien identifiziert mit einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten, welche in die Analyse aufgenommen wurden (DPA-Monotherapien n = 326; Trientin-Therapien n = 141).

Bei symptomatischen Leberpatienten wurden vergleichbare Verbesserungsraten unter der Erstlinien-DPA-Therapie (90.7 %) wie auch unter der Erstlinien-Trientin-Therapie (92.6 %) beobachtet. Eine Verschlechterung der Leberfunktionen oder ein Fortschreiten einer chronischen Lebererkrankung unter Erst- oder Zweitlinien-Chelat-Therapie wurde bei 4 von 204 Erstlinientherapien symptomatischer Leberpatienten unter DPA-Behandlung und bei 4 von 45 Zweitlinientherapien symptomatischer Leberpatienten unter Trientin-Behandlung festgestellt.

Hinsichtlich des Ergebnisses der symptomatischen neurologischen Patienten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verbesserungsrate unter der Erstlinien- (DPA, 67.5 % vs. Trientin, 55 %) oder Zweitlinien- (DPA, 23.1 % vs. Trientin, 51 %) Chelatbildungs-Therapie festgestellt.

Die Untergruppe der neurologischen Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen, war beträchtlich: Eine Nichtverbesserung oder Verschlechterung der neurologischen Erkrankung wurde bei mehr als einem Drittel der Behandlungen beobachtet und trat bei der Anwendung beider Medikamente auf. Diese Beobachtung deutete darauf hin, dass die durch die Kupfertoxtizität verursachte Hirnschädigung unter einer Chelat-Therapie zumindest teilweise irreversibel ist und eine weitere (z.B. symptomatische) medizinische Behandlung erfordert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl DPA als auch Trientin gleichwertig und wirksam bei der Kontrolle von Lebererkrankungen mit guten Langzeitergebnissen waren.

Insgesamt wurden 142 von 326 DPA-Behandlungen und 36 von 141 Trientin-Behandlungen aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Die Langzeitdaten wiesen auf klinisch relevante unerwünschte Ereignisse unter der DPA-Therapie während des gesamten Beobachtungszeitraums hin, was die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung unterstreicht. DPA-assoziierte Nebenwirkungen erforderten die gleichzeitige Verabreichung von Steroiden - dies führte zu Bedingungen, unter denen die DPA-Therapie nicht durch alternative Behandlungen ersetzt werden konnte. Das Sicherheitsprofil beider Chelatoren war akzeptabel.

Sicherheit / Verträglichkeit

Es können zu Beginn der Behandlung Übelkeit und gelegentlich ein Hautausschlag auftreten. Es wurde über Duodenitis und schwere Kolitis berichtet. Sehr selten trat eine Anämie auf.

Bei Patienten mit Morbus Wilson unter Behandlung mit Kupferchelatbildnern, z. B. mit Trientin, wurde über neurologische Verschlechterungen mit Symptomen wie Dystonie, Steifigkeit, Tremor und Dysarthrie berichtet.

Medizinische Leitlinien

In Guidelines (EASL, AASLD, Deutsche Gesellschaft für Neurologie) wird Trientin Dihydrochlorid als sichere und wirksame Zweitlinientherapie empfohlen.

Uptodate

„Patients with Wilson disease require lifelong therapy. Discontinuation of therapy can lead to the development of acute liver failure or other symptoms. Treatment should be given in two phases: stabilizing the patient by removing tissue copper that has accumulated and then preventing reaccumulation (maintenance).

In asymptomatic patients identified through screening, we recommend treatment with a chelating agent (such as D-penicillamine or trientine) (Grade 1B). Zinc may be used in patients who are reluctant to use a chelating agent or who are intolerant of them, but liver biochemical test should be monitored at least every four months and a chelating agent added if these tests worsen (Grade 1B). Evolving consensus has been to use trientine because of its relatively favorable side-effect profile. Symptomatic patients should be treated with a chelating agent (D-penicillamine or trientine) until stable. Trientine may be preferred because it has fewer side effects than D-penicillamine and appears to be less likely to exacerbate neurologic symptoms.”

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Uptodate

„On a mole for mole basis, more copper is bound by D-penicillamine than trientine; however, the amount of trientine used can be adjusted to achieve appropriate goals of therapy. Trientine seems to have fewer side effects than D-penicillamine when used as primary therapy.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Swissmedic-Zulassung von TRIOGEN erfolgte gemäss Art. 14 Abs. 1 Bst. abis HMG: "Vereinfachte Zulassung für Wirkstoffe mit 10 Jahren Zulassung in EU / EFTA in Anlehnung an EU well-established use Prozess".

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt 1- 2 Gramm (4-8 Kapseln) täglich in 2 bis 4 Einzeldosen. Eine TRIOGEN-Flasche mit 100 Kapseln reicht für eine Therapiedauer von rund 2 Wochen. Im Gegensatz zu anderen Trientin Dihydrochlorid Produkten, welche in die Schweiz importiert werden, ist TRIOGEN nicht auf eine Kühlkette angewiesen.

Medizinischer Bedarf

Die in den Guidelines empfohlene Erstlinien-Therapie mit Penicillamin zeigt Einschränkungen aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen.

Neben leichteren beherrschbaren Störungen, verursacht durch eine dosisabhängige Toxizität (Erythem, Blutbildveränderungen, leichte Proteinurie), können im Verlauf schwere immunologisch vermittelte Reaktionen auftreten (Hautallergie, Pemphigus, Immunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematoses, Knochenmarkdepression u. a.), die dann ein Absetzen erfordern. Diese schweren Nebenwirkungen machen in 30 % aller Patienten ein Absetzen der Therapie mit Penicillamin nötig.

Zink-Salze stellen nach Absetzen von Penicillamin nur für asymptotische Patienten eine Option dar oder für Patienten, bei welchen sich die Erkrankung zum Zeitpunkt des Absetzens bereits stabilisiert hat. Alle anderen Patienten benötigen eine Zweitlinien-Therapie, welche den Stoffwechsel in eine negative Kupferbilanz führen kann. Trientin ist seit 1969 verfügbar. Die verfügbaren Daten und klinischen Erfahrungen zeigen, dass Trientin bei der Wilson-Krankheit vergleichbar wirksam ist wie D-Penicillamin.

In der beantragten Indikation sind in der Schweiz heute keine Therapien zugelassen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV. Derzeit sind in der Schweiz keine Medikamente zur Therapie des Morbus-Wilson zugelassen, welche bezüglich Indikation mit TRIOGEN vergleichbar sind.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 31. Juli 2020, Preisen aus 7 Referenzländern (A, D, DK, F, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
100 Hartgelatine kapseln, 250 mg	Fr. 4'117.12

- zu Preisen von:

	FAP	PP
100 Hartgelatine kapseln, 250 mg	Fr. 4'117.12	Fr. 4'466.05

- mit einer Limitierung:
*„TRIOGEN wird vergütet zur Behandlung der Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson) bei Patienten, die eine Behandlung mit D-Penicillamin nicht vertragen.
 Die Behandlung muss von Gastroenterologen oder Hepatologen mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson initiiert und überwacht werden.“*
- ohne Auflagen.