



IGNORANTIA NOCET

## Cuprior<sup>®</sup> (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 5$ lat nietolerujących terapii D-penicylaminą

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
GMP-orphan SA

Warszawa, 21.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

### **Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

### **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

### **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja abstraktów i pełnych tekstów;</li> <li>• Opis punktów końcowych;</li> <li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> <li>• Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterystyka badań pierwotnych;</li> <li>• Ocena jakości informacji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>

21 grudnia 2020 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.46.2020.KSM.2 z dnia 11 grudnia 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 czerwca 2020 r.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy GMP-orphan SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>15</b>
3.1. Źródła danych .....	15
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	16
3.3. Strategia wyszukiwania .....	16
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	17
3.5. Badania włączone .....	19
3.5.1. Opracowania wtórne .....	23
3.5.2. Badania pierwotne .....	23
3.5.3. Dodatkowe publikacje .....	33
3.6. Ekstrakcja danych.....	33
<b>3.7. Ocena jakości informacji .....</b>	<b>33</b>
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	35
3.9. Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa oraz tolerancji tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania pierwszej fazy .....	39
3.10. Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodoru trientyny .....	42

---

---

3.11. Ocena skuteczności tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badania retrospektywnego .....	43
3.11.1. Ocena objawów hepatologicznych .....	43
3.11.2. Ocena objawów neurologicznych .....	44
3.11.3. Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera .....	45
3.11.4. Ocena parametrów biologicznych .....	45
3.12. Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badania pierwszej fazy .....	47
3.13. Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badania retrospektywnego .....	47
3.13.1. Zgony .....	47
3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	48
3.14. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności trientyny w leczeniu choroby Wilsona	49
3.14.1. Badanie <i>Weiss 2013</i> .....	49
3.14.2. Badanie <i>Brewer 2006</i> .....	51
3.15. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii trientyną .....	53
3.15.1. Badanie <i>Weiss 2013</i> .....	53
3.15.2. Badanie <i>Brewer 2006</i> .....	54
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	55
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	55
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports .....	57
<b>3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC .....</b>	<b>58</b>
<b>4. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie OT.4331.46.2020.KSM.2 .....</b>	<b>60</b>

---

---

<b>5. Ograniczenia</b> .....	<b>64</b>
<b>6. Podsumowanie i wnioski końcowe</b> .....	<b>64</b>
<b>7. Dyskusja</b> .....	<b>69</b>
<b>8. Załączniki</b> .....	<b>73</b>
8.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	73
8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	74
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	74
8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	76
8.4.1. <i>TRIUMPH</i> .....	76
8.4.2. <i>TRIUMPH-2</i> .....	77
8.4.3. <i>Lariboisière study</i> .....	78
8.4.4. <i>Weiss 2013</i> .....	79
8.4.5. <i>Brewer 2006</i> .....	81
8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	82
8.6. Skale oceny jakości badań .....	84
8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	92
8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	93
<b>9. Spis tabel</b> .....	<b>95</b>
<b>10. Spis rysunków</b> .....	<b>98</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>99</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotranferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie
AUC- $\infty$	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ekstrapolowane do nieskończoności
AUC-t	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego pomiaru stężenia w czasie t
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C <sub>max</sub>	stężenie maksymalne substancji czynnej
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DAT	N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetramina
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności
MAT	N(1)-acetylotrietylenotetramina
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MELD	ang. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> – skala punktowa pozwalająca ocenić nasilenie przewlekłej choroby wątroby
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
$t_{1/2}$	biologiczny czas półtrwania leku
$t_{max}$	czas, po którym osiągnięte jest stężenie maksymalne substancji czynnej
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – światowa organizacja zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
$\lambda_z$	ostatnia stała szybkości eliminacji

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Cuprior® (trientyny tetrachlorowodorek) stosowanego w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat nietolerujących terapii D-penicylaminą wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYNIKI

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 dokument opisujący 3 badania dotyczące tetrachlorowodoru trientyny:

- *TRIUMPH*;
- *TRIUMPH-2*;
- *Lariboisière study*.

Badania te doczyły porównania właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa tetrachlorowodoru oraz dichlorowodoru trientyny.

---



---

Wyniki zostały uzupełnione o dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny (w postaci dowolnej soli) jako chelatora stosowanego w leczeniu choroby Wilsona zawarte w pracach:

- *Brewer 2006*;
- *Weiss 2013*.

Ze względu na fakt, że w wyżej wymienionych badaniach (*Brewer 2006* i *Weiss 2013*) nie sprecyzowano rodzaju stosowanej soli trientyny (dichlorowodorek/tetrachlorowodorek) oraz stosowano komparator niezgodny z założonym dla niniejszej analizy, przedstawiono jedynie dane liczbowe dla ramienia trientyny, obrazujące jej wpływ na wybrane punkty końcowe, kluczowe w terapii chorych na chorobę Wilsona.

Odnaleziono również publikację zawierającą dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny, opublikowaną na stronie zajmującej się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: Charakterystykę Produktu Leczniczego Cuprior®. Uwzględniono także dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzące z rejestru ADRReports oraz WHO UMC.

### **Ocena farmakokinetyki**

#### **Ocena farmakokinetyki tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badań *TRIUMPH* i *TRIUMPH-2***

Celem badań *TRIUMPH* i *TRIUMPH-2* była ocena farmakokinetyki pojedynczej dawki (*TRIUMPH*) lub niskiego i wysokiego stężenia (*TRIUMPH-2*) tetrachlorowodorku trientyny oraz dichlorowodorku trientyny. Wyniki badania *TRIUMPH-2* potwierdziły liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę tetrachlorowodorku trientyny. Wyniki badania *TRIUMPH* wskazały na różnice w biodostępności tetrachlorowodorku i dichlorowodorku trientyny. Tetrachlorowodorek trientyny cechował się szybszą absorpcją oraz lepszą rozpuszczalnością. Z tego powodu ustalono współczynnik redukujący (wynoszący 0,6) umożliwiający ustalenie równoważnych dawek obu soli trientyny.

### **Ocena skuteczności**

#### **Ocena skuteczności tetrachlorowodorku trientyny względem dichlorowodorku trientyny na podstawie badania *Lariboisière study***

Dane przedstawione w badaniu *Lariboisière study* pochodzą z wieloletniej obserwacji chorych leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny w jednym z paryskich szpitali. Wyniki zebrane w trakcie 13 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji leczenia

---

---

tetrachlorowodorkiem trientyny i 44 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji terapii dichlorowodorkiem trientyny wskazały na zbliżoną skuteczność obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję pierścienia Kaysera-Fleishera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

Dane pochodzące z badań *Weiss 2013* i *Brewer 2007* pokazują, że stosowanie trientyny w leczeniu choroby Wilsona wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby, a obserwowane zmiany wartości parametrów laboratoryjnych świadczą o skuteczności stosowanej terapii.

### **Ocena bezpieczeństwa**

W badaniach I fazy (*TRIUMPH* i *TRIUMPH-2*) nie odnotowano przypadków zgonu ani wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu *Lariboisière study* pochodzą z 57 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji monoterapii tetrachlorowodorkiem (13 sekwencji) lub dichlorowodorkiem trientyny (44 sekwencje). W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, ogólna liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych jest niska i wynika prawdopodobnie z braku szczegółowych raportów na temat poszczególnych uczestników badania. W czasie trwania badania odnotowano dwa zgony, oba w trakcie przyjmowania dichlorowodorku trientyny, żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem. Dane pochodzące z dodatkowych badań włączonych do analizy nie pozwalają na precyzyjne wnioskowanie o rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (ChPL Cuprior®), z rejestru ADRReports oraz WHO UMC.

W ChPL Cuprior® jako często występujące działanie niepożądane tetrachlorowodorku trientyny wymieniono nudności, niezbyt często występują zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Częstość innych działań niepożądanych jest nieznana. Zgodnie z danymi zgromadzonymi w bazie WHO UMC u chorych leczonych trientyną (bez podziału na tetrachlorowodorek i dichlorowodorek trientyny) najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia w wynikach badań

---

diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. W rejestrze ADRReports do marca 2020 roku odnotowano 130 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Cuprior® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Cuprior® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Cuprior® oceniono jako korzystny.

### **Wnioski**

Choroba Wilsona jest wywoływana mutacją genu *ATP7B*, zaangażowanego w metabolizm miedzi w organizmie. Na skutek mutacji dochodzi do wzrostu stężenia miedzi i jej toksycznego oddziaływania na wątrobę, ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Złogi miedzi odkładają się także w rogówce oka, prowadząc do powstania charakterystycznego dla choroby pierścienia Kaysera-Fleishera. Objawy choroby dzielą się na hepatologiczne – zapalenie lub marskość wątroby oraz neurologiczne – m. in. drżenia mięśni, zaburzenia mowy, trudności z utrzymaniem równowagi, ruchy mimowolne. Leczenie choroby Wilsona opiera się o stosowanie środków chelatujących oraz ograniczających wchłanianie miedzi, jako leczenie pierwszego rzutu zwyczajowo stosowana jest D-penicylamina. Około 30% chorych nie toleruje D-penicylaminy, osoby te leczone są z zastosowaniem soli trientyny. W leczeniu choroby Wilsona wykorzystywane są także sole cynku, jednak ich populacja docelowa nie pokrywa się z populacją, której dotyczy niniejsza analiza. Aktualnie dostępna dla chorych nietolerujących D-penicylaminy forma trientyny to dichlorowodorek. Preparat ten dostępny jest w formie niepodzielnych kapsułek, które muszą być przechowywane w temperaturze nieprzekraczającej 8°C, co stanowi istotne utrudnienie dla osób go przyjmujących.

Produkt leczniczy Cuprior® jest lekiem umożliwiającym dorosłym, młodzieży i dzieciom w wieku powyżej 5 lat chorym na chorobę Wilsona i nietolerującym terapii D-penicylaminą skuteczne obniżanie stężenia miedzi w organizmie poprzez jej chelatację. Istotną cechą produktu leczniczego Cuprior® jest możliwość podziału tabletki, pozwalająca na precyzyjne dawkowanie oraz ułatwiająca przyjmowanie leku, zwłaszcza w przypadku pacjentów pediatrycznych. Lek

---

może być przechowywany w temperaturze pokojowej, co, biorąc pod uwagę częstość jego przyjmowania, stanowi znaczne ułatwienie dla chorych i zwiększa prawdopodobieństwo ścisłego stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Tym samym produkt leczniczy Cuprior® pozwala na kontrolowanie choroby a także poprawia jakość życia osób chorych na chorobę Wilsona, nie mogących stosować leczenia D-penicylaminą.

Przedstawione w niniejszym raporcie dane jednoznacznie udowadniają korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Cuprior® i zasadność jego finansowania ze środków publicznych.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny), stosowanego w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat nietolerujących terapii D-penicylaminą jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- 
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
  - wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
  - Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.
  - Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:
    - porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
    - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
    - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
    - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
    - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
      - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
      - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
      - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
-

- charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.



W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Cuprior® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcja wykonana była dwukrotnie, za każdym razem przez innego analityka (█). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (█) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.

## 3.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się zarówno do badanej interwencji (tetrachlorowodorek trientyny) jak i do innych soli trientyny stosowanych w leczeniu choroby Wilsona.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields*

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek



---

i *All text*). W bazach Medline i Embase użyto także filtru [humans], ograniczając wyniki do rekordów dotyczących populacji ludzi.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla tetrachlorowodoru trientyny w leczeniu choroby Wilsona, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### **3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

---

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych przeszukiwane są pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci w wieku $\geq 5$ lat chorzy na chorobę Wilsona	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci młodsze niż 5-cio letnie
Interwencja	Tetrachlorowodorek trientyny przyjmowany doustnie Dawkowanie zgodne z zalecany w ChPL Cuprior® Dawka początkowa odpowiada na ogół najmniejszej dawce z zakresu, a następnie dawkę należy dostosować zależnie od odpowiedzi klinicznej pacjenta. Zalecana dawka wynosi od 450 mg do 975 mg (3 do 6,5 tabletki powlekanej) na dobę w 2 do 4 dawkach podzielonych	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	Dichlorowodorek trientyny	Inny niż wymieniony
	n/d w przypadku przeglądów systematycznych	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów w osoczu;</li> <li>• Zmienne farmakokinetyczne – AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub>, λ<sub>z</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> – dla trientyny, MAT i DAT;</li> <li>• Ocena objawów hepatologicznych;</li> <li>• Ocena objawów neurologicznych;</li> <li>• Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera;</li> <li>• Ocena parametrów biologicznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Próby wątrobowe;</li> <li>○ Stężenie miedzi w osoczu;</li> <li>○ Stężenie miedzi wydalanej z moczem.</li> </ul> </li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 853 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę *Centre for Reviews and Dissemination*, na której nie odnaleziono publikacji;

- stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 40 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji,
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC<sup>2</sup>, na której odnaleziono 1 rekord.

W wyniku przeprowadzonej selekcji oraz przeszukiwania odniesień bibliograficznych do analizy włączono dokument *CHMP assessment report* wydany w 2017 roku przez EMA.

Do analizy włączono dokument *CHPM assessment report* wydany w 2017 roku przez EMA. Dokument ten zawierał opis trzech badań (*TRIUMPH*, *TRIUMPH-2*, *Lariboisière study*), które stanowiły podstawę rejestracji produktu leczniczego Cuprior® przez EMA. Wymienione badania nie są dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych, zostały jednak uznane za wiarygodne źródło informacji i uwzględnione w analizie.

Do raportu włączono odnalezione w ramach wykonanego przeglądu 2 publikacje pełnotekstowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny (dowolna sól) w leczeniu choroby Wilsona. W analizie uwzględniono także 1 dokument wyszukany na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych oraz 1 dokument pochodzący ze strony EMA oraz dane pochodzące z rejestru zdarzeń niepożądanych ADRReports oraz zgromadzone przez WHO UMC.

Łącznie do analizy włączono 6 dokumentów:

- *CHMP assessment report – Cuprior®*;
- *Brewer 2006*;
- *Weiss 2013*;
- *ChPL Cuprior®*;
- *Raport ADRReports*;
- *Raport WHO*.

---

<sup>2</sup> ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

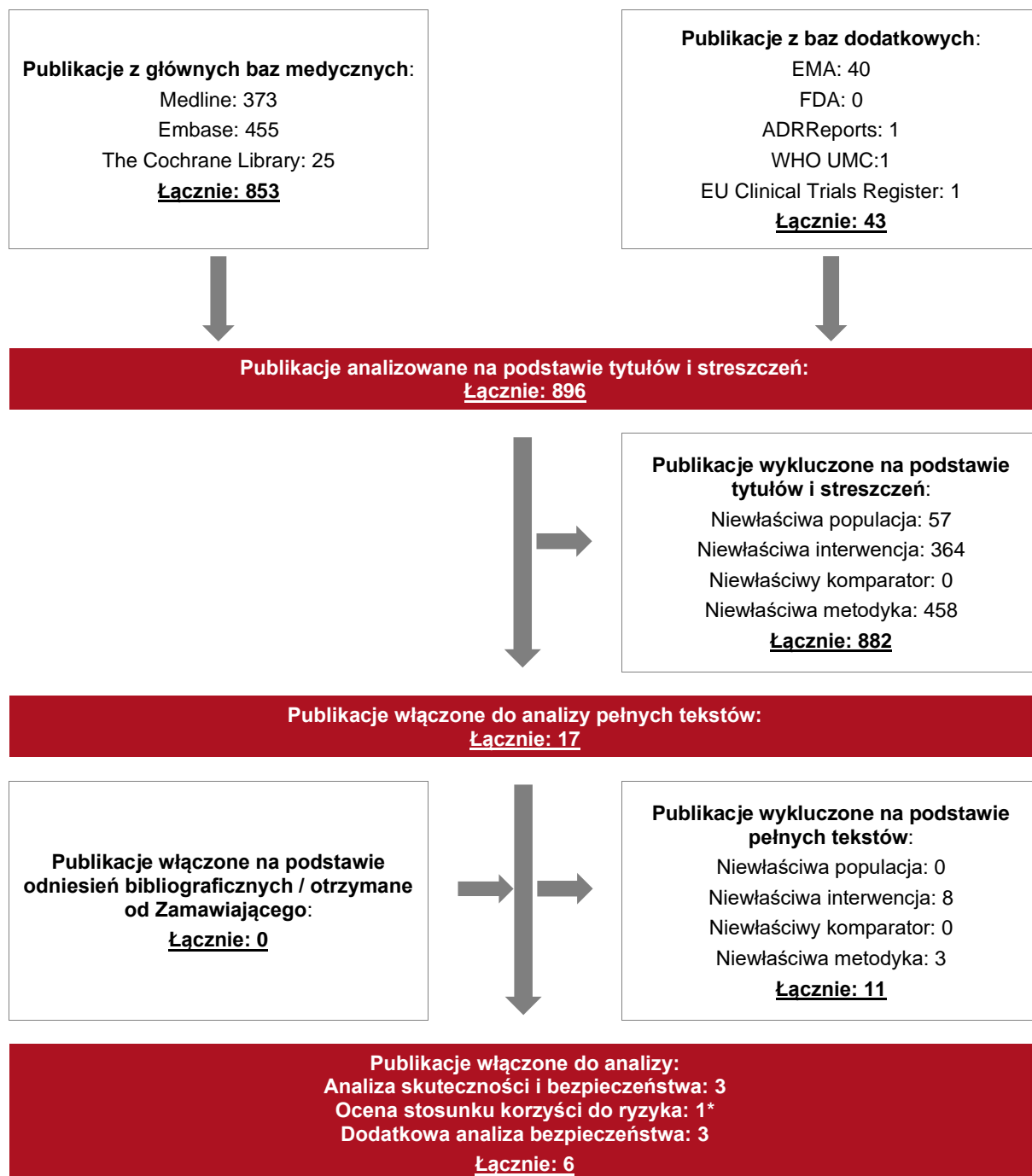
---

---

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.5.

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\*Ocena stosunku korzyści do ryzyka została przeprowadzona na podstawie dokumentu wykorzystanego także do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (*CHMP assessment report*, opisujący badania *TRIUMPH*, *TRIUMPH-2*, *Lariboisière study*). Z tego powodu łączną liczbę publikacji włączonych do analizy oznaczono jako 6.

### 3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

### 3.5.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 2 randomizowane, typu cross-over, jednośrodkowe badania I fazy:

- badanie *TRIUMPH* oceniające farmakokinetkę pojedynczej dawki tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny;
- badanie *TRIUMPH-2* oceniające farmakokinetkę tetrachlorowodoru i dichlorowodoru trientyny, stosowanych w dawce niskiej i wysokiej;

oraz retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie *Lariboisière study*, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny w populacji osób z chorobą Wilsona.

W raporcie uwzględniono ponadto 2 badania niespełniające ustalonych wcześniej kryteriów włączenia ze względu na nieprawidłowy komparator oraz brak precyzyjnej informacji co do rodzaju stosowanej w badaniu soli trientyny. Z tego powodu w raporcie przedstawiono jedynie dane liczbowe dla ramienia trientyny, odstępując tym samym od obliczania współczynników oraz interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Uwzględniono:

- randomizowane, podwójnie zaślepione, jednośrodkowe badanie *Brewer 2006* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo trientyny w skojarzeniu z cynkiem vs tetramolibdenianu w skojarzeniu z cynkiem;
- retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie *Weiss 2013*, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii trientyną i D-penicylaminą.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.4.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badanie Lariboisière</b>	Retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	Mediana czasu leczenia: grupa badana: 138,9 mies.; grupa kontrolna: 78,9 mies.	Chorzy z chorobą Wilsona leczeni w paryskim ośrodku.	<u>Grupa badana:</u> N=13 <u>Grupa kontrolna:</u> N=44	<u>Tetrachlorowodorek trientyny</u> Całkowita średnia dawka dobową: 634,1 (SD: 250,5) mg	<u>Dichlorowodorek trientyny</u> 1500 mg/dobę w 2-3 podzielonych dawkach (dawki pediatryczne: 750-900 mg/dobę, 20 mg/kg/dobę w 2-3 podzielonych dawkach) Całkowita średnia dawka dobową: 789,5 (SD: 255,2) mg
<b>Badania farmakokinetyczne</b>							
<b>TRIUMPH</b>	Randomizowane, otwarte, typu <i>cross-over</i> , jednośrodkowe, I fazy	n/d	3 dni	Zdrowi dorośli ochotnicy	<u>Grupa badana/kontrolna:</u> N=26	<u>Tetrachlorowodorek trientyny</u> pojedyncza dawka (4 tabletki, łącznie 1200 mg)	<u>Dichlorowodorek trientyny</u> pojedyncza dawka (3 kapsułki, łącznie 900 mg)
<b>TRIUMPH-2</b>	Randomizowane, typu <i>cross-over</i> , jednośrodkowe, I fazy	n/d	b/d	Zdrowi dorośli ochotnicy	<u>Grupa badana/kontrolna:</u> N=28	<u>Tetrachlorowodorek trientyny</u> pojedyncza dawka (3 tabletki, łącznie 450 mg lub 5 tabletek, łącznie 750 mg)	<u>Dichlorowodorek trientyny</u> pojedyncza dawka (3 kapsułki, łącznie 500 mg lub 5 kapsułek, łącznie 833 mg)



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania dodatkowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny</b>							
<i>Brewer 2006</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 2/5	8 tyg. (hospitalizacja), maksymalnie 3 lata	Nowozdiagnozowani chorzy z neurologicznymi objawami choroby Wilsona, nieleczeni dłużej niż 4 tyg. lekami wiążącymi miedź.	<u>Grupa badana:</u> N=23	<u>Trientyna + cynk</u> Chlorowodorek trientyny w dawce 500 mg 2 razy dziennie pomiędzy posiłkami. Cynk w dawce 50 mg 2 razy dziennie.	<u>Tetratiomolibdenian + cynk**</u> Tetratiomolibdenian podawany w dawce 20 mg 3 razy dziennie z posiłkami oraz pomiędzy posiłkami. Cynk w dawce 50 mg 2 razy dziennie.
<i>Weiss 2013</i>	Retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	Maksymalnie 48 mies.	Chorzy z chorobą Wilsona leczeni w ośrodkach niemieckim i austriackim oraz uwzględnieni w rejestrze EUROWILSON.	<u>Grupa badana:</u> N=141	<u>Trientyna</u> (monoterapia)	<u>D-penicylamina</u> (monoterapia)**

\*liczebność z początku badania

\*\*wyniki dla komparatora nieuwzględnione w niniejszej analizie

### 3.5.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.6.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

#### Ocena skuteczności

W raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów w osoczu;
- Zmienne farmakokinetyczne – AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub>, λ<sub>z</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> – dla trientyny, MAT i DAT;
- Ocena objawów hepatologicznych;
- Ocena objawów neurologicznych;
- Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera;
- Ocena parametrów biologicznych:
  - Próby wątrobowe;
  - Stężenie miedzi w osoczu;
  - Stężenie miedzi wydalanej z moczem.

#### Ocena profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa oceniono m.in. z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia.

---

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych w poszczególnych badaniach punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań TRIUMPH i Lariboisière study**

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów (MAT i DAT) w osoczu	TRIUMPH (EMA 2017)	<p>Trientyna jest acetylowana do dwóch głównych metabolitów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MAT – N(1)-acetylotrietylenotetraminy</li> <li>• DAT – N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetraminy.</li> </ul> <p>MAT może mieć wpływ na ogólną aktywność kliniczną produktu leczniczego Cuprior®, jednak brak jest danych na temat jego udziału w łącznym wpływie produktu leczniczego Cuprior® na stężenie miedzi. [ChPL Cuprior®]</p>	n/d	Określenie dostępności biologicznej stanowią uzupełnienie badań farmakologicznych i klinicznych nad lekiem. Przyjmuje się, że równoważność terapeutyczną leków wykazuje się gdy różnice w AUC, $C_{max}$ i $t_{max}$ mieszczą się w zakresie 20-25%. [Wiela-Hojeńska]
Zmienne farmakokinetyczne – AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , $t_{1/2}$ , $\lambda_z$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ – dla trientyny, MAT i DAT		<p>W przypadku badań mających na celu określenie biorównoważności analizowanych substancji po podaniu jednej dawki leku, zaleca się określenie zmiennych farmakokinetycznych takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie – charakteryzujące ilość niezmienionego leku, który dostaje się do krwioobiegu. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AUC-t – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego pomiaru stężenia w czasie t.</li> <li>○ AUC-∞ - pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ekstrapolowane do nieskończoności ;</li> </ul> </li> <li>• <math>C_{max}</math> – stężenie maksymalne substancji czynnej;</li> <li>• <math>t_{max}</math> – czas, po którym osiągnięte jest <math>C_{max}</math>.</li> </ul> <p>Parametry te opisują szybkość, z jaką substancja lecznicza dostaje się do krążenia po jej pozanaczyniowym podaniu. [EMA 2010]</p>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena objawów hepatologicznych	Lariboisière study (EMA 2017)	Objawy hepatologiczne choroby Wilsona były oceniane i kategoryzowane pod względem zmiany nasilenia objawów. „brak objawów” lub „poprawa do osiągnięcia normy” oznacza normalizację wyników prób wątrobowych oraz testów czynnościowych wątroby. Pogorszenie objawów definiowano jako pogorszenie funkcji wątroby lub postęp przewlekłej choroby wątroby. [Weiss 2013]	Zmniejszenie nasilenia objawów hepatologicznych świadczy o poprawie stanu chorego oraz o kontroli choroby.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych, jednakże w związku z tym, że odgrywają one zasadniczą rolę w procesie diagnostyki choroby Wilsona oraz oceny skuteczności terapii, w opinii analityków są one klinicznie istotne.
Ocena objawów neurologicznych		Objawy neurologiczne choroby Wilsona były oceniane za pomocą testów mowy oraz testów neurologicznych. [Brewer 2006] Objawy neurologiczne choroby Wilsona obejmują między innymi drżenie mięśni (w czasie spoczynku oraz w trakcie ruchu/wysiłku), zaburzenia mowy oraz zmiany zachowania takie jak występowanie stanów depresyjnych, drażliwość, nasilenie stanów lękowych. [Poujois 2018]	Zmniejszenie nasilenia objawów hepatologicznych świadczy o poprawie stanu chorego oraz o kontroli choroby.	
Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera		Pierścień Kaysera-Fleishera, czyli brązowe, złote lub zielone zabarwienie krawędzi rogówki wynika z akumulacji w niej miedzi i jest często występującym objawem choroby Wilsona, zwłaszcza wśród chorych z neurologiczną manifestacją choroby. [Członkowska 2018]	Zmniejszenie bądź zanik pierścienia Kaysera-Fleishera świadczy o kontroli choroby.	
Ocena parametrów biologicznych – próby wątrobowe, stężenie miedzi w osoczu, stężenie miedzi wydalanej z moczem		Analiza parametrów laboratoryjnych stanowi istotne dopełnienie oceny stanu chorych na chorobę Wilsona. Stężenie ceruloplazminy w osoczu jest obniżone, chociaż u chorych z neurologiczną manifestacją choroby może mieścić się w dolnych granicach normy; Stężenie miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą przekracza górną granicę normy;	Zmiana wyników badań parametrów biologicznych – wzrost stężenia miedzi wydalanej z moczem, normalizacja stężenia miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą oraz normalizacja wyników	

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stężenie miedzi wydalanej z moczem u chorych objawowych przekracza normę i zazwyczaj wynosi &gt; 100 µg/24h (przy GGN 40 µg/24h), aczkolwiek może być niższe u części chorych, zwłaszcza wśród dzieci i chorych asymptomatycznych [Członkowska 2018];</p> <p>Całkowite stężenie miedzi w osoczu jest obniżone, aczkolwiek u chorych z uszkodzeniami wątroby wartość ta może mieścić się w granicach normy;</p> <p>Analiza metabolizmu miedzi wyrażona za pomocą wymienionych wyżej parametrów jest pomocna w ocenie stanu chorego, jednak nie jest wystarczająco specyficzna by samodzielnie stanowić kryterium diagnostyczne. Testem lepiej dostosowanym do specyfiki choroby Wilsona jest m.in. stosunek AspAT do AlAT, którego wartość przekraczająca 4,0 jest charakterystyczna dla uszkodzenia wątroby spowodowanego chorobą Wilsona. [Berman 1991]</p>	<p>prób wątrobowych świadczą o skuteczności podjętego leczenia. [AASLD 2008]</p>	
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>EMA 2017 (TRIUMPH, Lariboisière study)</p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>• 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>W badaniach monitorowano immunogenność, którą określano za pomocą obserwacji wytwarzania przeciwciał przeciwlękowych.</p> <p>Komisja ds. oceny bezpieczeństwa przeprowadziła monitorowanie bezpieczeństwa, a niezależny komitet ds. monitorowania danych wprowadził kontrolę zakażeń meningokokowych.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. <i>safety set</i> – populacja chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa) czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku.</p>		



### 3.5.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 1 publikacja EMA [ChPL Cuprior®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2020];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2020].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badanie kliniczne będące w fazie rekrutacji uczestników. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

### 3.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 1 analityka (■) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.7);
- ze względu na nieprawidłowy komparator w dodatkowych badaniach uwzględnionych w analizie, ekstrahowano z nich jedynie dane dla ramienia trientyny.

### 3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *Brewer 2006* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.6.

Błąd systematyczny wynikający z selekcji określono jako niejasny, ze względu na brak szczegółowych informacji na temat przydziału chorych do grup i określenia metody zastosowanej do utajnienia kodu randomizacji. Biorąc pod uwagę brak informacji dotyczącej utraty chorych z badania, ryzyko błędu związanego z wykluczeniem także oceniono jako niejasne. Badanie było podwójnie zaślepienie, przez co ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych oceniono jako niskie. Również ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Brewer 2006**

Domena	Badanie Brewer 2006	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Randomizacja z wykorzystaniem tablicy zawierającej losowe numery.	Niejasne ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizacja z wykorzystaniem tablicy zawierającej losowe numery.	Niejasne ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieni byli m.in. badacze przeprowadzający testy neurologiczne i oceny mowy. Interwencja badana i kontrolna podawane były w postaci tak samo wyglądających kapsułek. Chorzy otrzymywali także placebo, aby zaślepić schemat dawkowania leków.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieni byli m.in. badacze przeprowadzający testy neurologiczne i oceny mowy.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu nie przedstawiono informacji na temat utraty chorych.	Niejasne ryzyko błędu

Domena	Badanie Brewer 2006	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowej) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)<sup>3</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

<sup>3</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. zmniejszenie lub zanik pierścienia Kaysera-Fleishera) gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego zmniejszenie pierścienia Kaysera-Fleishera parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 12 miesięcy) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 12 miesięcy parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

---

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 12 miesięcy.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

### 3.9. Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa oraz tolerancji tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badania pierwszej fazy

Przetawione wyniki pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników, którzy wzięli udział w randomizowanym, otwartym, krzyżowym, badaniu pierwszej fazy.

Ocenę farmakokinetyki tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny u zdrowych dorosłych przeprowadzono na podstawie badania *TRIUMPH* względem następujących punktów końcowych:

- stężenie trientyny-zasady oraz jej dwóch zasadniczych metabolitów (MAT, DAT) w osoczu;
- zmienne farmakokinetyczne –  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\lambda_z$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  – dla trientyny, MAT i DAT.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki tetrachlorowodorku bądź dichlorowodorku trientyny, odpowiadającej 600 mg trientyny-zasady obserwowano szybką absorpcję substancji, mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne ( $T_{max}$ ) wynosiła 2 godziny dla tetrachlorowodorku trientyny i 3 godziny dla dichlorowodorku trientyny. Stężenie maksymalne oraz pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ( $AUC_{0-\infty}$ ) były większe dla tetrachlorowodorku trientyny niż dla dichlorowodorku trientyny (wzrost odpowiednio o ok. 68% i ok. 56%). Ostatnia stała szybkości eliminacji ( $\lambda_z$ ) oraz biologiczny czas półtrwania leku ( $t_{1/2}$ ) były zbliżone dla obu porównywanych soli trientyny. Czas połowicznej eliminacji ( $t_{1/2\beta}$ , [średnia (SD)] wynosił 19,9 (8,7) h dla tetrachlorowodorku trientyny i 23,2 (20,8) h dla dichlorowodorku trientyny (obserwowano dużą zmienność pomiędzy wynikami poszczególnych uczestników badania).

Dla wyników dotyczących danych z zakresu farmakokinetyki odstąpiono od oceny istotności statystycznej.

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.



**Tabela 6.**  
**Zmienne farmakokinetyczne dla trientyny – zasady**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	2340 (1170)	23	1490 (864)	23	850 (255,60; 1444,40)	n/d
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	2,0 (b/d)	23	3,0 (b/d)	23	-1,0 (b/d)	n/d
<b>AUC<sub>0-t</sub> [h·ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	10100 (5740)	23	6600 (3870)	23	3500 (670,8; 6329,2)	n/d
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [h·ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	10200 (5810)	23	6790 (3950)	23	3410 (538,79; 6281,21)	n/d
<b>λ<sub>z</sub> [1/h]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	0,0590 (0,0952)	23	0,0558 (0,0681)	23	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	19,9 (8,70)	23	23,2 (20,8)	23	-3,30 (-12,51; 5,91)	n/d

**Tabela 7.**  
**Zmienne farmakokinetyczne dla MAT**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	1820 (694)	23	1640 (604)	23	180,00 (-196,00; 556,00)	n/d
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	5,0 (b/d)	23	6,0 (b/d)	23	-1,0 (b/d)	n/o
<b>AUC<sub>0-t</sub> [h·ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	17900 (5270)	23	15200 (3940)	23	2700,00 (10,88; 5389,12)	n/d
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [h·ng/ml]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	18800 (5400)	23	15900 (3990)	23	2900 (156,05; 5643,95)	n/d
<b>λ<sub>z</sub> [1/h]</b>							
TRIUMPH (EMA 2017)	4 dni	0,0292 (0,00686)	23	0,03 (0,00493)	23	-0,00 (-0,0008; 0,002)	n/d



Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	25,5 (8,44)	23	23,7 (3,97)	23	1,80 (-2,01; 5,61)	n/d

**Tabela 8.**  
**Zmienne farmakokinetyczne dla DAT**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	499 (511)	23	412 (404)	23	87 (-179,22; 353,22)	n/d
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	6,0 (b/d)	23	6,0 (b/d)	23	0,0 (b/d)	n/o
<b>AUC<sub>0-t</sub> [h·ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	5290 (3710)	23	4490 (2830)	23	800 (-1106,97; 2706,97)	n/d
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [h·ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	5590 (3880)	23	4700 (2860)	23	890 (-1079,91; 2859,91)	n/d
<b>λ<sub>z</sub> [1/h]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	0,0367 (0,0161)	23	0,0339 (0,0102)	23	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	4 dni	22,4 (9,82)	23	21,9 (5,44)	23	0,50 (-4,09; 5,09)	n/d

**Tabela 9.**  
**Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla trientyny – zasady po podaniu tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny**

Badanie	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		Stosunek LSGM (%) – tetrachlorowodorek trientyny/dichlorowodorek trientyny	90% CI stosunku LSGM	Procentowy współczynnik zmienności
	LSGM	N	LSGM	N			
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	2030	23	1210	23	167,58	(142,12; 197,59)	33,2
<b>AUC<sub>0-t</sub> [h·ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH</i> (EMA 2017)	8220	23	5230	23	157,11	(134,90; 182,98)	30,6

Badanie	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		Stosunek LSGM (%) – tetrachlorowodorek trientyny/dichlorowodorek trientyny	90% CI stosunku LSGM	Procentowy współczynnik zmienności
	LSGM	N	LSGM	N			
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [h·ng/ml]</b>							
<i>TRIUMPH (EMA 2017)</i>	8380	23	5380	23	155,57	(133,99; 180,63)	30,0
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>							
<i>TRIUMPH (EMA 2017)</i>	1,80	23	2,74	23	-0,94	(-1,29; -0,60)	24,6
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>							
<i>TRIUMPH (EMA 2017)</i>	16,7	23	16,9	23	98,69	(81,17; 119,99)	39,8

### 3.10. Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodoru trientyny

Skrzyżowane badanie pierwszej fazy *TRIUMPH-2* dotyczyło porównania dwóch dawek tetrachlorowodoru trientyny – niskiej (450 mg trientyny – zasady) oraz wysokiej (750 mg trientyny – zasady) (stosunek dawki wysokiej do niskiej: 1,67). Uzyskane wyniki sugerują liniową zależność ekspozycji osoczowej leku od dawki trientyny.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 10.**  
**Zmienne farmakokinetyczne dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodoru trientyny**

Badanie	OBS	Niska dawka tetrachlorowodoru trientyny (450 mg zasady)		Wysoka dawka dichlorowodoru trientyny (750 mg zasady)		MD (95% CI)	IS	Stosunek średnich (wysoka:niska dawka)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>								
<i>TRIUMPH-2 (EMA 2017)</i>	b/d	2030 (981)	28	3430 (1480)	28	-1400 (-2057,68; -742,32)	TAK	1,69
<b>AUC<sub>0-t</sub> [h·ng/ml]</b>								
<i>TRIUMPH-2 (EMA 2017)</i>	b/d	9470 (4700)	28	16900 (9360)	28	-7430 (-11309,46; -3550,54)	TAK	1,78

Badanie	OBS	Niska dawka tetrachlorowodoru trientyny (450 mg zasady)		Wysoka dawka dichlorowodoru trientyny (750 mg zasady)		MD (95% CI)	IS	Stosunek średnich (wysoka:niska dawka)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [h·ng/ml]</b>								
<b>TRIUMPH-2 (EMA 2017)</b>	b/d	9750 (4910)	28	17200 (9470)	28	-7450 (-11401,11; -3498,89)	TAK	1,76

### 3.11. Ocena skuteczności tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania retrospektywnego

Przedstawione dane pochodzą od 43 chorych, którzy w latach 1970 – 2010 stosowali tetrachlorowodorek trientyny, dichlorowodorek trientyny, bądź oba związki w monoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Wyodrębniono 13 sekwencji leczenia tetrachlorowodorkiem trientyny oraz 44 sekwencje terapii dichlorowodorkiem trientyny.

Ocenę skuteczności terapii tetrachlorowodorkiem trientyny vs dichlorowodorkiem trientyny u chorych na chorobę Wilsona przeprowadzono na podstawie badania *Lariboisière study* względem następujących punktów końcowych:

- ocena objawów hepatologicznych;
- ocena objawów neurologicznych;
- ocena pierścienia Kaysera-Fleishera;
- ocena parametrów biologicznych: próby wątrobowe oraz stężenie miedzi w osoczu/wydalanej z moczem.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.11.1. Ocena objawów hepatologicznych

Po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy hepatologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej tetrachlorowodorkiem trientyny

otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 95,5% chorych przyjmujących dichlorowodorek trientyny.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 11.**  
**Ocena objawów hepatologicznych**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Poprawa objawów hepatologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	3 (23,1)	13	13 (29,6)	44	0,72 (0,17; 3,03)	-0,06 (-0,33; 0,20)	NIE
<b>Brak zmian objawów hepatologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	10 (76,9)	13	29 (65,9)	44	1,72 (0,41; 7,23)	0,11 (-0,16; 0,38)	NIE
<b>Pogorszenie objawów hepatologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	0 (0,0)	13	2 (4,5)	44	0,27 (0,01; 7,49)	-0,05 (-0,16; 0,07)	NIE

### 3.11.2. Ocena objawów neurologicznych

Po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy neurologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej tetrachlorowodorkiem trientyny otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 98% chorych przyjmujących dichlorowodorek trientyny.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 12.**  
**Ocena objawów neurologicznych**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Poprawa objawów neurologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	4 (30,8)	13	12 (27,3)	44	1,19 (0,31; 4,58)	0,03 (-0,25; 0,32)	NIE
<b>Brak zmian objawów neurologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	9 (69,2)	13	31 (70,5)	44	0,94 (0,25; 3,62)	-0,01 (-0,30; 0,27)	NIE

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Pogorszenie objawów neurologicznych</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	0 (0,0)	13	1 (2,3)	44	0,27 (0,00; 29,24)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE

### 3.11.3. Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera

Obecność i zmiany wielkości pierścienia Kaysera-Fleishera były oceniane po zakończeniu każdej sekwencji leczenia. Wynik był klasyfikowany jako „powiększenie”, „zmniejszenie”, „zanik” lub „brak zmian”. Wśród chorych przyjmujących tetrachlorowodorek trientyny zaobserwowano 1 przypadek powiększenia istniejącego pierścienia Kaysera-Fleishera, któremu nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych i neurologicznych. W grupie leczonej dichlorowodorkiem trientyny zaobserwowano 1 przypadek braku zmian wielkości pierścienia. We wszystkich pozostałych przypadkach raportowano zmniejszenie lub zanik pierścienia Kaysera-Fleishera. Nie zaobserwowano pojawiania się nowych pierścieni u chorych, u których wcześniej one nie występowały.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 13.**  
**Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Powiększenie pierścienia</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	1 (7,7)	13	0 (0,0)	44	80,21 (0,75; 8567,90)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE
<b>Zmniejszenie lub zanik pierścienia</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	12 (92,3)	13	43 (97,7)	44	0,28 (0,02; 4,80)	-0,05 (-0,21; 0,10)	NIE
<b>Brak zmian pierścienia</b>								
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	$\geq 12$ mies.	0 (0,0)	13	1 (2,3)	44	0,27 (0,00; 29,24)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE

### 3.11.4. Ocena parametrów biologicznych

Oceniano podstawowe parametry dotyczące funkcjonowania wątroby oraz poziom miedzi w organizmie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

### 3.11.4.1. Próby wątrobowe

Parametry oceniające funkcjonowanie wątroby uległy poprawie zarówno w grupie leczonej tetrachlorowodorkiem trientyny, jak i wśród chorych stosujących dichlorowodorek trientyny. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianych parametrów (transaminazy, GGT),  $p > 0,05$ .

### 3.11.4.2. Stężenie miedzi

Stężenie miedzi w osoczu oraz ilość miedzi wydalanej z moczem były stabilne lub ulegały zmniejszeniu w trakcie terapii obydwoma solami trientyny. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Nie odnotowano także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu ceruloplazminy pomiędzy chorymi przyjmującymi tetrachlorowodorek trientyny a osobami leczonymi dichlorowodorkiem trientyny ( $p > 0,05$ ).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 14.**  
**Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Stężenie miedzi w osoczu (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>							
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	0 mies.	3,1 (2,1)	8	6,0 (7,1)	22	-2,90 (-6,20; 0,40)	NIE
	12 mies.	3,5 (2,3)	7	4,8 (5,4)	39	-1,30 (-3,70; 1,10)	NIE
<b>Dobowe wydzielenie miedzi z moczem (<math>\mu\text{mol}/24 \text{ h}</math>)</b>							
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	0 mies.	9,4 (7,5)	6	4,4 (6,1)	13	5,0 (-1,86; 11,86)	NIE
	12 mies.	3,7 (0,9)	4	4,0 (4,0)	15	-0,30 (-2,51; 1,91)	NIE
<b>Stężenie miedzi w moczu (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>							
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	0 mies.	5,5 (5,6)	6	6,4 (10,8)	22	-0,90 (-7,26; 5,46)	NIE
	12 mies.	3,9 (2,9)	6	5,0 (5,6)	39	-1,10 (-4,01; 1,81)	NIE
<b>Stężenie ceruloplazminy (g/l)</b>							
<i>Lariboisière study (EMA 2017)</i>	0 mies.	0,04 (0,03)	6	0,3 (1,1)	21	-0,26 (-0,73; 0,21)	NIE
	12 mies.	0,07 (0,06)	7	0,1 (0,2)	37	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE

---

### **3.12. Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania pierwszej fazy**

W badaniu *TRIUMPH* bezpieczeństwo stosowanych substancji oceniano na podstawie danych pochodzących od 24 osób, które przyjęły pojedynczą dawkę 600 mg trientyny-zasady w postaci dichlorowodoru trientyny oraz 25 osób, które przyjęły taką samą dawkę trientyny-zasady w postaci tetrachlorowodoru trientyny.

W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zgonów ani zdarzeń niepożądanych.

### **3.13. Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania retrospektywnego**

Przedstawione dane pochodzą od 43 chorych, którzy w latach 1984 – 2010 stosowali tetrachlorowodorek trientyny, dichlorowodorek trientyny, bądź oba związki w monoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Wyodrębniono 13 sekwencji leczenia tetrachlorowodorkiem trientyny oraz 44 sekwencje terapii dichlorowodorkiem trientyny. Skumulowane dane obejmują 186 pacjento-lat terapii tetrachlorowodorkiem trientyny i 326 pacjento-lat terapii dichlorowodorkiem trientyny.

Analizę bezpieczeństwa terapii tetrachlorowodorkiem trientyny vs dichlorowodorkiem trientyny u osób chorych na chorobę Wilsona przeprowadzono na podstawie badania *Lariboisière study* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### **3.13.1. Zgony**

W badaniu odnotowano 2 zgony, oba w trakcie leczenia dichlorowodorkiem trientyny. Przyczyną pierwszego zgonu był nowotwór ślinianki, drugiego – samobójstwo popełnione

---

przez chorego z neurologicznymi objawami choroby Wilsona. Żaden zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie	OBS	Tetrachlorowodorek trientyny		Dichlorowodorek trientyny		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>								
<i>Lariboisière study</i>	12 mies.	0 (0,0)	13	2 (4,5)	44	0,27 (0,01; 7,49)	-0,05 (-0,16; 0,07)	NIE

### 3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W trakcie badania odnotowano następujące zdarzenia niepożądane zakwalifikowane jako ciężkie lub poważne:

- w trakcie przyjmowania tetrachlorowodorku trientyny doszło do jednego przypadku przerwania sekwencji leczenia z powodu ponownego wystąpienia u chorego pierścienia Kaysera-Fleishera. Pojawieniu się pierścienia nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych i neurologicznych choroby.
- w trakcie stosowania dichlorowodorku trientyny odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie prowadzące do przerwania leczenia):
  - 2 przypadki pogorszenia neurologicznych objawów choroby Wilsona, które spowodowały konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;
  - po 1 przypadku:
    - wzrostu stężenia miedzi w wątrobie bez jednoczesnego pogorszenia objawów hepatologicznych lub neurologicznych choroby, który spowodował konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;



- tocznia u chorego<sup>4</sup> u którego wystąpił on uprzednio w trakcie terapii D-penicylaminą. Wystąpienie tocznia spowodowało konieczność zastąpienia terapii dichlorowodorkiem trientyny terapią cynkiem;
- przeszczepienia wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątroby. Po przeszczepieniu przerwano leczenie dichlorowodorkiem trientyny..

Żadne ze zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu nie zostało uznane za związane ze stosowaną terapią.

### 3.14. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności trientyny w leczeniu choroby Wilsona

W rozdziale przedstawiono dane z badań dotyczących porównania dowolnej soli trientyny z dowolnym komparatorem. Uwzględniano jedynie wyniki dla ramienia trientyny, odstąpiono od obliczeń parametrów ze względu na brak danych dla komparatora przyjętego w analizie.

#### 3.14.1. Badanie Weiss 2013

W retrospektywnym badaniu kohortowym *Weiss 2013* przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny oraz innych chelatorów w leczeniu choroby Wilsona. Chorzy włączeni do badania prezentowali objawy hepatologiczne, neurologiczne, oba typy jednocześnie bądź byli w stanie asymptotycznym. Niewielki odsetek chorych (5,2%) doświadczał pełnoobjawowej choroby Wilsona z niewydolnością wątroby. Monoterapii trientyną zostało poddanych 141 chorych, dla 38 pacjentów trientyna stanowiła terapię I linii, dla 103 – II linii.

---

<sup>4</sup> Pacjentka u której wystąpił toczeń została zdiagnozowana w wieku 22 lat z rozpoznaniem zapalenia wątroby oraz występowania objawów neurologicznych choroby Wilsona. Chora była leczona przez 5 lat D-penicylaminą, jednak leczenie przerwano z powodu tocznia. Terapię zmieniono na dichlorowodorek trientyny. W trakcie 11 lat leczenia zaobserwowano poprawę objawów neurologicznych, jednak nawrót tocznia wywołał konieczność zmiany terapii na cynk.

Zaobserwowano, że w badanej populacji chorych stosowanie trientyny zarówno jako I, jak i II linii leczenia dało rezultaty w postaci poprawy stanu chorego, jednak efekt ten był lepszy wśród pacjentów z objawami choroby.

**Tabela 16.**  
**Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych w I i II linii leczenia trientyną**

Badanie	OBS	Chorzy	Trientyna w I linii leczenia		Trientyna w II linii leczenia	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Poprawa objawów hepatologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	25 (65,8)	38	31 (30,1)	103
		Chorzy z objawami	25 (92,6)	27	31 (68,9)	45
<b>Pogorszenie objawów hepatologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	0 (0,0)	38	4 (3,9)	103
		Chorzy z objawami	0 (0,0)	27	4 (8,9)	45
<b>Brak zmiany objawów hepatologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Chorzy z objawami	2 (7,4)	27	10 (22,2)	45
<b>Poprawa objawów neurologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	11 (28,9)	38	26 (25,2)	103
		Chorzy z objawami	11 (55,0)	20	26 (51,0)	51
<b>Pogorszenie objawów neurologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	4 (10,5)	38	8 (7,8)	103
		Chorzy z objawami	4 (20,0)	20	8 (15,7)	51
<b>Brak zmiany objawów hepatologicznych</b>						
Weiss 2013	48 mies.	Chorzy z objawami	5 (25,0)	20	17 (33,3)	51

Analiza ogólnego, niezależnego od linii leczenia, wpływu trientyny na nasilenie objawów hepatologicznych i neurologicznych wykazała, że:

- u około 50% chorych nie obserwowano zmiany nasilenia objawów neurologicznych ani hepatologicznych w trakcie trwania badania;
- u około 20% chorych obserwowano polepszenie stanu chorego, nie osiągnięto jednak normy obowiązującej dla badanych parametrów. Wniosek ten dotyczy zarówno chorych z manifestacją hepatologiczną, jak i neurologiczną choroby;
- polepszenie stanu chorego, któremu towarzyszyło osiągnięcie normy przewidzianej dla analizowanych punktów końcowych było częstsze wśród pacjentów z objawami hepatologicznymi (20% chorych) niż neurologicznymi (3% chorych);

- u około 16% chorych z neurologiczną manifestacją choroby i u około 9% chorych z objawami hepatologicznymi nie zaobserwowano zmian w nasileniu objawów;
- pogorszenie stanu chorego stwierdzono u 9% chorych z objawami neurologicznymi i u 3% chorych z hepatologiczną manifestacją choroby.

**Tabela 17.**  
**Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych**

Badanie	OBS	Rodzaj objawów	Trientyna	
			n (%)	N
<b>Brak zmian</b>				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	22 (15,6)	141
		hepatologiczne	12 (8,5)	
<b>Polepszenie stanu chorego – nie osiągnięto normy</b>				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	33 (23,4)	141
		hepatologiczne	27 (19,1)	
<b>Polepszenie stanu chorego – osiągnięto normę</b>				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	4 (2,8)	141
		hepatologiczne	29 (20,6)	
<b>Brak zmiany nasilenia objawów choroby w trakcie trwania badania</b>				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	70 (49,6)	141
		hepatologiczne	69 (48,9)	
<b>Pogorszenie stanu chorego</b>				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	12 (8,5)	141
		hepatologiczne	4 (2,8)	

### 3.14.2. Badanie *Brewer 2006*

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Brewer 2006* dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa substancji stosowanych w leczeniu choroby Wilsona, między innymi chlorowodoru trientyny. Równocześnie z trientyną stosowany był cynk.

Zaobserwowano, że u około 74% chorych stosowanie dichlorowodoru trientyny powoduje brak pogorszenia objawów neurologicznych i hepatologicznych, które utrzymują się na poziomie zbliżonym do wyniku z początku terapii. U pozostałych chorych odnotowano nasilenie objawów choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
**Ocena objawów neurologicznych i hepatologicznych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Dichlorowodorek trientyny + cynk	
			n (%)	N
Brewer 2006	8 tyg.	Poprawa objawów neurologicznych	17 (73,9)	23
		Pogorszenie objawów neurologicznych	6 (26,1)	

Analizowano także parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi oraz funkcjonowaniem wątroby. Po 8 tygodniach terapii zaobserwowano świadczący o aktywności leku wzrost ilości miedzi wydalanej z moczem oraz wzrost stężenia miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą. Po roku leczenia wymienione parametry mieściły się w granicach normy, świadcząc o dobrej skuteczności terapii trientyną.

Przed rozpoczęciem badania zbyt niski poziom albuminy (który może być wskaźnikiem nieprawidłowego funkcjonowania wątroby) występował u 39% (9/23) chorych. Po roku leczenia liczba chorych ze zbyt niskim stężeniem albuminy stanowiła 21% (3/14). Liczba chorych ze zbyt wysokim stężeniem AlAT i AspAT malała w trakcie terapii. Średnie wartości stężenia AlAT i AspAT zmieniały się w niewielkim zakresie w czasie terapii, jednak wśród chorych na chorobę Wilsona stężenie aminotransferaz przekraczające nieco górną granicę normy jest zjawiskiem powszechnym. Po roku leczenia 6 na 14 chorych miało zbyt wysokie stężenie AspAT, zbyt wysokie stężenie AlAT odnotowano u 10 na 14 chorych. Stężenie bilirubiny przekraczało górną granicę normy u 30% chorych (7/23) w momencie rozpoczęcia badania. Odsetek ten został zredukowany do 0% po roku leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi i funkcjonowaniem wątroby**

Badanie	OBS	Dichlorowodorek trientyny + cynk	
		Średnia (SE)	N
<b>Dobowe wydalanie miedzi z moczem (<math>\mu\text{g}</math>)</b>			
Brewer 2006	0 tyg.	270 (60)	23
	7-8 tyg.	1102 (50)	
	12 mies.	116 (30)	14
<b>Stężenie miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą (<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>			
Brewer 2006	0 tyg.	10,7 (2,2)	23
	7-8 tyg.	11,8 (3,6)	
	12 mies.	7,3 (1,5)	14

Badanie	OBS	Dichlorowodorek trientyny + cynk	
		Średnia (SE)	N
<b>Stężenie albuminy (g/dl)</b>			
<i>Brewer 2006</i>	0 tyg.	3,0 (0,1)	23
	7-8 tyg.	3,2 (0,1)	
	12 mies.	3,8 (0,12)	14
<b>Stężenie AspAT (U/l)</b>			
<i>Brewer 2006</i>	0 tyg.	42,9 (5,1)	23
	7-8 tyg.	41,2 (5,1)	
	12 mies.	34,1 (3,2)	14
<b>Stężenie AIAT (U/l)</b>			
<i>Brewer 2006</i>	0 tyg.	44,2 (3,9)	23
	7-8 tyg.	62,4 (19,9)	
	12 mies.	50,4 (5,4)	14
<b>Stężenie bilirubiny (mg/dl)</b>			
<i>Brewer 2006</i>	0 tyg.	1,03 (0,11)	23
	7-8 tyg.	0,64 (0,06)	
	12 mies.	0,7 (0,12)	14

### 3.15. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii trientyną

#### 3.15.1. Badanie Weiss 2013

Analiza bezpieczeństwa terapii trientyną przeprowadzona na podstawie badania *Weiss 2013* wykazała, że leczenie obarczone jest niewielkim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. 7% chorych przerwało terapię trientyną z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Trientyna	
			n (%)	N
Weiss 2013	Mediana okresu obserwacji: 13,3 roku	Zgon związany z AEs	0 (0,0)	141
		Przerwanie terapii związane z AEs	10 (7,1)	
		Świąd	1 (0,7)	
		Zaburzenia przewodzenia pokarmowego (mdłości, ból)	2 (1,4)	
		Ból stawów	4 (2,8)	
		Ból mięśni	1 (0,7)	
		Nafropatia	1 (0,7)	
		Leukopenia	1 (0,7)	
		Podwyższone poziomy przeciwciał antyjądrowych	1 (0,7)	
		Rumień	1 (0,7)	
		Toczeń rumieniowaty	1 (0,7)	
		Hirsutyzm	1 (0,7)	
		Inne	4 (2,8)	

### 3.15.2. Badanie Brewer 2006

Analizowane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały:

- zgon;
- anemię i/lub leukopenię;
- wzrost stężenia AST i ALT.

U chorych stosujących dihydrochlorek trientyny zaobserwowano 1 przypadek anemii i/lub neutropenii w trakcie trwania badania. W okresie kontynuacji terapii doszło do 4 zgonów. Nie obserwowano przypadków wzrostu stężenia AlAT i AspAT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Zdarzenia niepożądane**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Dichlorowodorek trientyny + cynk	
			n (%)	N
Brewer 2006	Okres kontynuacji leczenia	Zgon	4* (17,4)	23
	8 tyg.	Anemia i/lub leukopenia	1 (4,3)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Dichlorowodorek trientyny + cynk	
			n (%)	N
		Wzrost stężenia AIAT i AspAT	0 (0,0)	

\*3 z 4 zgonów, do których doszło w trakcie kontynuacji leczenia dichlorowodorkiem trientyny dotyczyły chorych, u których zaobserwowano pogorszenie objawów neurologicznych w czasie terapii o ciężkim stopniu nasilenia

## 3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®*;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane z bazy WHO UMC.

### 3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany terapii u pacjenta z innego preparatu trientyny, ponieważ dawki podawane w przeliczeniu na trientynę – zasadę mogą nie odpowiadać dotychczasowym dawkom.

Trientyna jest środkiem chelatującym, który, jak stwierdzono, obniża stężenie żelaza w surowicy. W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza może być konieczne przyjmowanie suplementów żelaza. Należy je podawać o innej porze.

Nie jest zalecane łączenie trientyny z cynkiem. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat ich jednoczesnego stosowania i nie można podać szczegółowych zaleceń odnośnie ich dawkowania.

Zgłoszono reakcje toczniopodobne u pacjentów leczonych wcześniej D-penicylaminą, u których następnie stosowano trientynę, nie można jednak ustalić, czy istnieje związek przyczynowy z trientyną.

Kontrolowanie pacjentów

Pacjenci przyjmujący Cuprior® powinni pozostawać pod regularnym nadzorem lekarskim i należy ich obserwować pod względem odpowiedniego ograniczenia objawów i stężeń miedzi w celu zoptymalizowania dawki.

Leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie stężeń wolnej miedzi w surowicy w dopuszczalnych granicach. Najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem monitorowania terapii jest oznaczanie stężenia wolnej miedzi w surowicy, które oblicza się jako różnicę między miedzią całkowitą i miedzią związaną z ceruloplazminą (prawidłowe stężenie wolnej miedzi w surowicy wynosi zwykle od 100 do 150 mikrogramów/l).

W trakcie terapii można wykonać pomiar wydalania miedzi z moczem. Z uwagi na to, że terapia chelatująca prowadzi do wzrostu stężenia miedzi w moczu, może ono nie być/ nie będzie dokładnym miernikiem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

Na początku terapii chelatującej może nastąpić pogorszenie objawów klinicznych, w tym pogorszenie pod względem neurologicznym, z uwagi na nadmiar wolnej miedzi w surowicy w trakcie początkowej reakcji na leczenie. Wymagane jest kontrolowanie w celu zoptymalizowania dawki lub modyfikacji leczenia w razie konieczności.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nadmierne stosowanie leku wiąże się z ryzykiem niedoboru miedzi. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia oznak nadmiernego stosowania leku, zwłaszcza w przypadku zmiany zapotrzebowania na miedź, na przykład w ciąży i u dzieci, u których utrzymanie odpowiedniego stężenia miedzi jest niezbędne dla zapewnienia prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek przyjmujący trientynę powinni pozostawać pod systematycznym nadzorem lekarskim i należy ich obserwować pod względem odpowiedniego ograniczenia objawów i stężeń miedzi. U tych pacjentów zalecane jest także uważne monitorowanie czynności nerek.

#### **3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) oraz nieznanne (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Cuprior® [*Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®*].



**Tabela 22.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Cuprior®**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Nieznane
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Częste
	Zapalenie dwunastnicy	Nieznane
	Zapalenie okrężnicy (w tym ciężkie zapalenie okrężnicy)	Nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna	Niezbyt częste
	Świąd	Niezbyt częste
	Rumień	Niezbyt częste
	Pokrzywka	Nieznane

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cuprior®* [ChPL Cuprior]

### 3.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [ADRReports] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trientyny w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 16.03.2020 r.

**Tabela 23.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trientyną**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia układu nerwowego	<b>24</b>
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia naczyniowe	4
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>15</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>22</b>
Badania diagnostyczne	8
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	1

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego.

### 3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia*, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trientyny. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trientyną**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	23
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9
Zaburzenia psychiczne	14
Zaburzenia układu nerwowego	46
Zaburzenia w obrębie oka	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	3
Zaburzenia naczyniowe	6
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11
Zaburzenia żołądka i jelit	53
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	69
Badania diagnostyczne	20
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55
Uwarunkowania społeczne	4
Procedury medyczne i chirurgiczne	13
Kwestie związane z produktem	9

U chorych leczonych trientyną najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wątroby

---

i dróg żółciowych, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

## 4. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie OT.4331.46.2020.KSM.2

W związku z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 11.12.2020 r. (znak: OT.4331.46.2020.KSM.2) uzupełniono analizę o dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez Europejską Agencję Leków [EMA 2017] wśród 43 chorych włączonych do badania *Lariboisière* znajdowało się 11 dzieci, w tym 3 w wieku poniżej 12 lat. Aby uzupełnić informacje dotyczące stosowania trientyny w populacji pediatrycznej, do analizy włączono pracę *Taylor 2009*, wyłączonej uprzednio ze względu na rodzaj soli trientyny stosowanej w badaniu.

Do retrospektywnego badania *Taylor 2009* włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, mediana wieku wyniosła 10,5 roku. 3 dzieci przyjmowało trientynę w pierwszej linii leczenia (2 z powodu decyzji rodziców, 1 po wystąpieniu reakcji alergicznej na pierwsze podanie D-penicylaminy), 13 zmieniło terapię z D-penicylaminy na trientynę, mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 0,84 roku (zakres: od 1 dnia do 18,8 roku). U 12 dzieci dokonano konwersji na trientynę z powodu rozwinięcia nietolerancji względem D-penicylaminy, 1 chora po 18,8 latach przyjmowania D-penicylaminy podjęła decyzję o zmianie leczenia.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 6,43 roku (zakres: od 0,78 do 18,6 lat). Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia (n=3) przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AST i INR bądź AST).

Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii (n=13) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną:

- 1 z powodu wystąpienia alergicznej wysypki – dziecko rozpoczęło terapię cynkiem, jednak po 5 latach z powodu postępującego uszkodzenia wątroby powróciło do leczenia trientyną i kontynuowało je z powodzeniem;
-

- 1 z powodu zbyt niskiego wydzielania miedzi z moczem podczas terapii trientyną;
- 1 z powodu zaprzestania leczenia po przeszczepieniu wątroby, którego dokonano z powodu postępującego uszkodzenia wątroby wynikającego prawdopodobnie z niestosowania się do zaleceń dotyczących leczenia.

Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby. Chelatacja z wykorzystaniem trientyny nie dała tak zadawalających efektów u chorych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi bądź psychiatrycznymi, jednakże dane literaturowe sugerują, że ustanie objawów neurologicznych choroby Wilsona jest mało prawdopodobne, niezależnie od rodzaju stosowanego chelatora.

**Tabela 25.**

**Wyniki badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia i po ostatnim pomiarze**

Badanie (publikacja)	Czas konwersji, mediana (zakres) [mies.]	Rozpoczęcie leczenia		Ostatni pomiar	
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N
<b>Aminotransferaza asparaginianowa [IU/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	81 (28; 294)	119 (19; 777)	b/d	42 (18; 141)	b/d
<b>Bilirubina w osoczu [<math>\mu</math>mol/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	24 (11; 303)	13 (2; 807)	b/d	15 (6; 38)	b/d
<b>Fofataza alkaliczna [IU/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	254 (64; 727)	231 (30; 727)	b/d	154 (58; 1135)	b/d
<b>Transferaza gammaglutamyłowa [IU/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	31 (14; 103)	55 (3; 263)	b/d	26 (16; 56)	b/d
<b>Albumina [g/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	32 (26; 46)	34 (25; 54)	b/d	45 (26; 58)	b/d
<b>Hemoglobina [g/l]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	12 (8,5; 14)	11,7 (7,2; 14,9)	b/d	13,3 (9,3; 16,6)	b/d
<b>Białe krwinki [<math>10^9/l</math>]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	3,8 (1,97; 5,9)	4,5 (2,2; 8,5)	b/d	4,1 (1,72; 8,7)	b/d
<b>Płytki krwi [<math>10^9/l</math>]</b>					
<i>Taylor 2009</i>	85 (40; 143)	106 (45; 426)	b/d	94 (52; 340)	b/d
<b>INR</b>					
<i>Taylor 2009</i>	1,3 (0,8; 2,5)	1,4 (1; 2,5)	b/d	1,13 (0,98; 2,53)	b/d

**Tabela 26.**  
**Charakterystyka badania Taylor 2009**

<b>Badanie Taylor 2009 [Taylor 2009]</b>		
<b>METODYKA</b>		
<p><b>Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, otwarte;</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> w analizie uwzględniono dane pochodzące od 16 z 96 chorych z populacji pediatrycznej, zdiagnozowanych w King's College Hospital pomiędzy 1981 a 2006 rokiem;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: *            Punkt końcowy: *  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego, wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie trientyną kontynuowali je przez cały okres obserwacji;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> III E;  <b>Sponsor:</b> b/d  <b>Liczba ośrodków:</b> 1;  <b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji wyniosła 6,43 roku (zakres: 0,78 – 18,6);  <b>Analiza statystyczna:</b> w badaniu stosowano statystykę opisową;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nie przyjęto formalnej hipotezy.</p>		
<b>POPULACJA</b>		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba Wilsona definiowana jako występowanie choroby wątroby przy jednoczesnym spełnieniu co najmniej 2 z wymienionych kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie choroby Wilsona u innych członków rodziny;</li> <li>• niski poziom ceruloplazminy (&lt;0,2 g/l);</li> <li>• podwyższone stężenie miedzi w wątrobie (&gt;250 <math>\mu\text{g/g}</math> suchej masy);</li> <li>• obecność pierścienia Kaysera-Fleischera;</li> <li>• podwyższone dobowe wydalanie miedzi z moczem (&gt;1,6 <math>\mu\text{mol}</math> (100 <math>\mu\text{g}</math>)/24h);</li> <li>• podwyższone dobowe wydalanie miedzi z moczem po dwukrotnym podaniu 500 <math>\mu\text{g}</math> dawek D-penicylaminy (&gt;25 <math>\mu\text{mol/l}</math> lub 1,6 <math>\mu\text{g/l}</math>);</li> <li>• ujemny odczyn Coombsa</li> </ul> </li> </ul> <p>oraz wykluczeniu innych niż choroba Wilsona przyczyn objawów hepatologicznych.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w funkcjonowaniu wątroby wywołane przyczyną inną niż choroba Wilsona.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
Parametr	Trientyna	
<b>Liczba chorych</b>	łączna	16
	przyjmujących trientynę w pierwszej linii leczenia, n (%)	3 (18,8)
	przyjmujących trientynę po wystąpieniu nietolerancji D-penicylaminy, n (%)	13 (81,2)
Płeć męska, n (%)	11 (68,8)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	10,5 (6,6; 15,6)	
Obecność pierścienia Kaysera-Fleischera, n (%)	8 (50,0)	
Ceruloplazmina, mediana (zakres) [g/l]	0,10 (0,02; 0,31)	
Dobowe wydalanie miedzi z moczem, mediana (zakres) [ $\mu\text{mol}$ / 24h]	12,1 (1,6; 96,9)	

<b>Badanie Taylor 2009 [Taylor 2009]</b>	
Dobowe wydalanie miedzi z moczem po ekspozycji na D-penicylaminę, mediana (zakres) [ $\mu\text{mol}/24\text{h}$ ]	36,2 (8,4; 87,8)
Stężenie miedzi w wątrobie, mediana (zakres) [ $\mu\text{g/g}$ suchej masy]*	368 (78; 800)
Występowanie objawów neurologicznych, n (%)	2 (12,5)
Psychiatryczna manifestacja choroby, n (%)	0 (0,0)
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> trientyna w dawce początkowej wynoszącej 0,6 g/dobę u dzieci w wieku poniżej 12 lat i 1,2 g/dobę u dzieci starszych niż 12 lat, z czasem dawkę zwiększano do odpowiednio 1,5 lub 2,4 g/dobę. 13/16 dzieci włączonych do analizy uprzednio leczonych było D-penicylaminą o stężeniu początkowym wynoszącym <math>5 \text{ mg}^{-1}\text{dobę}^{-1}</math>, zwiększonym w ciągu 2 tygodni do <math>15 \text{ mg}^{-1}\text{dobę}^{-1}</math>.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja wyników opisujących funkcjonowanie wątroby;</li> <li>• ustanie objawów choroby.</li> </ul>	

\*biopsję wątroby przeprowadzono u 8 chorych

Dane dotyczące farmakokinetyki dichlorowodoru trientyny zostały uzupełnione o wyniki przedstawione w pracy *Pfeiffenberger 2018*, oceniającej zmiany stężenia trientyny w osoczu osób dorosłych oraz dzieci będących uprzednio leczonych z wykorzystaniem TETA-2HCl. Wyniki przedstawione w pracy pozwalają wnioskować o braku różnic dotyczących farmakokinetyki trientyny zarówno pomiędzy populacją osób dorosłych oraz pediatryczną, jak i pomiędzy osobami zdrowymi i leczonymi uprzednio solami trientyny [*Pfeiffenberger 2018*].

Europejska Agencja Leków zaaprobowwała rejestrację produktu leczniczego Cuprior® w populacji pediatrycznej (dzieci w wieku co najmniej 5 lat), podkreślając, że postać farmaceutyczna produktu leczniczego spełnia wymagania stawiane wobec leków przeznaczonych dla dzieci (EMA/CHMP/PEG/194810) i jest zgodna z wytycznymi dotyczącymi produktów leczniczych tworzonych do stosowania w populacjach pediatrycznych (CPMP/805880) [*EMA 2017*].

Dostępne dane literaturowe dotyczące stosowania dichlorowodoru trientyny w leczeniu choroby Wilsona nie wskazują na istnienie różnic w bezpieczeństwie w populacji chorych dorosłych oraz pediatrycznej. Z tej przyczyny, zwłaszcza biorąc pod uwagę efekty wynikające z zaprzestania leczenia choroby Wilsona, stosowanie tetrachlorowodoru trientyny u dzieci nietolerujących D-penicylaminy wydaje się być uzasadnione.

## 5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- badania pierwotne, na podstawie których przeprowadzono analizę były badaniami otwartymi, co stanowi ograniczenie metodologiczne;
- nierównomierny rozkład chorych z objawami hepatologicznymi i neurologicznymi w grupach leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny;
- brak danych na temat dawek leku stosowanego w obu grupach. Dostępne są jedynie informacje o średniej dawce stosowanej w grupie badanej i kontrolnej;
- brak informacji na temat optymalizacji dawki leków i przydziału chorych do grup;
- brak dokumentacji opisującej zasady raportowania i analizy danych retrospektywnych.
- analizowano ograniczoną ilość parametrów, dane dotyczące pomiarów parametrów laboratoryjnych dostępne są jedynie dla części chorych;
- zdarzenia niepożądane przedstawione w rozdziale dotyczącym dodatkowego bezpieczeństwa dotyczą trientyny, bez wyszczególnienia czy poszczególne zdarzenia były raportowane dla tetrachlorowodorku czy dichlorowodorku trientyny (uwaga ta nie dotyczy *ChPL Cuprior®*)

## 6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tetrahydrochlorkiem trientyny względem dihydrochlorku trientyny u chorych na chorobę Wilsona.

### Ocena farmakokinetyki

#### Ocena farmakokinetyki tetrachlorowodorku trientyny vs dichlorowodorku trientyny na podstawie badań *TRIUMPH* i *TRIUMPH-2*

Porównanie wyników uzyskanych dla parametrów farmakokinetycznych pokazało, że tetrachlorowodorek trientyny charakteryzuje się krótszym niż dichlorowodorek trientyny czasem niezbędnym do osiągnięcia stężenia maksymalnego substancji czynnej.  $T_{max}$  dla tetrachlorowodorku wynosił 2,00 godziny, a dla dichlorowodorku 3,00 godziny. Absorpcja trientyny wyrażona za pomocą stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) substancji aktywnej oraz pola pod wykresem krzywej zależności stężenia leku od czasu ekstrapolowanego do



nieskończoności ( $AUC_{0-\infty}$ ) okazała się większa w przypadku tetrachlorowodorku trientyny. W porównaniu do dichlorowodorku obserwowano wzrost  $C_{max}$  o około 68% a  $AUC_{0-\infty}$  o około 56%. Ostatnia stała szybkości eliminacji leku ( $\lambda_z$ ) oraz czas jego półtrwania ( $t_{1/2}$ ) były zbliżone dla obu soli trientyny. Porównano także rozpuszczalność tetrachlorowodorku trientyny (tabletki) i dichlorowodorku trientyny (kapsułki). Pokazano, że tempo rozpuszczania się kapsułki jest 8 razy niższe w porównaniu do tabletki. Wyniki badania *TRIUMPH-2* wskazały na liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę tetrachlorowodorku trientyny.

Uzyskane wyniki wskazują na wyższą biodostępność tetrachlorowodorku trientyny w porównaniu do dichlorowodorku. Z tego powodu ustalono współczynnik redukujący (wynoszący 0,6) umożliwiającą ustalenie równoważnych dawek obu soli trientyny.

### **Ocena skuteczności**

#### **Ocena skuteczności tetrachlorowodorku trientyny względem dichlorowodorku trientyny na podstawie badania *Lariboisière study***

Dane przedstawione w badaniu *Lariboisière study* pochodzą z wieloletniej obserwacji chorych leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny w jednym z paryskich szpitali. Wyniki zebrane w trakcie 13 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji leczenia tetrachlorowodorkiem trientyny i 44 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji terapii dichlorowodorkiem trientyny wskazały na zbliżoną skuteczność obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję pierścienia Kaysera-Fleishera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

W celu przedstawienia pełniejszego obrazu skuteczności trientyny analizę uzupełniono o dane z badań, w których komparator nie był zgodny wybranym, z których wykorzystano dane z ramienia stosującego trientynę. W badaniach tych wykazano, że stosowanie trientyny w leczeniu choroby Wilsona wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych

---

i hepatologicznych choroby, a obserwowane zmiany wartości parametrów laboratoryjnych świadczą o skuteczności podjętej terapii.

### **Ocena bezpieczeństwa**

#### **Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny na podstawie badania *TRIUMPH* i *TRIUMPH-2***

W wymienionych badaniach nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

#### **Ocena bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny na podstawie badania *Lariboisière study***

Przedstawione dane pochodzą od 43 chorych, którzy otrzymali łącznie 57 12-to miesięcznych sekwencji monoterapii trientyną – 13 sekwencji terapii tetrachlorowodorkiem trientyny oraz 44 sekwencje terapii dichlorowodorkiem trientyny.

W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Łączna liczba zgłoszonych zdarzeń była niewielka, raportowano przede wszystkim zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia, brak jest danych łączących zaistniałe zdarzenie niepożądane z dawką leku, czasem wystąpienia (licząc od pierwszej dawki) oraz rezultatem. Dostępne dowody naukowe są ograniczone, dlatego też wnioskowanie na temat bezpieczeństwa porównywanych soli trientyny jest obarczone pewną niepewnością. Przedstawione w badaniu dane pozwalają jednak na ostrożne postawienie wniosku o dobrym profilu bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny.

W trakcie badania odnotowano dwa zgony, oba w trakcie przyjmowania dichlorowodorku trientyny. Żaden z nich nie został uznany za powiązany ze stosowaniem trientyny.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (ChPL Cuprior®), ze strony FDA, z rejestru ADRReports oraz WHO UMC.

ChPL Cuprior® jako często występujące działanie niepożądane tetrachlorowodorku trientyny wymienia nudności. Stosowanie produktu leczniczego Cuprior® może powodować zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, jednak występują one niezbyt często. Częstość innych działań niepożądanych jest nieznana.

Dane przedstawione w bazie WHO UMC oraz rejestrze ADRReports dotyczą zgłoszonych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla trientyny – bez wyszczególnienia czy stosowany był tetrachlorowodorek czy dichlorowodorek.

---

Zgodnie z danymi zgromadzonymi w bazie WHO UMC u chorych leczonych trientyną najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

W rejestrze ADRReports do marca 2020 roku odnotowano 130 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Cuprior® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Cuprior® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania tetrachlorowodorku trientyny. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Cuprior® oceniono jako korzystny.

### **Wnioski**

Analiza skuteczności tetrachlorowodorku trientyny względem dichlorowodorku trientyny wykazała nie mniejszą skuteczność tetrachlorowodorku trientyny dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa tetrachlorowodorku trientyny wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania tetrachlorowodorku trientyny i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Przeprowadzona dodatkowo analiza skuteczności i bezpieczeństwa trientyny (niezależnie od typu stosowanej soli) wskazuje na jej wysoką skuteczność w leczeniu choroby Wilsona, zwłaszcza w przypadku chorych z objawami hepatologicznymi choroby. U dużej części chorych z objawami pochodzenia wątrobowego obserwowano zmniejszenie ich nasilenia bądź osiągnięcie normy dla ocenianych parametrów. Tak dobrych wyników nie obserwowano dla subpopulacji z neurologiczną postacią choroby, co pozostaje w zgodności z wnioskami

---

płynącymi z wytycznych leczenia choroby Wilsona – trientyna wskazana jest w leczeniu przede wszystkim chorych z postacią hepatologiczną choroby. Stosowanie trientyny prowadziło także do normalizacji wyników badań laboratoryjnych, co świadczy o jej wysokiej skuteczności.

Tetrachlorowodorek trientyny (produkt leczniczy Cuprior®) charakteryzuje się skutecznością i profilem bezpieczeństwa porównywalnym z dichlorowodorkiem trientyny, jednak ze względu na cechy dotyczące jego postaci farmaceutycznej można wnioskować o jego zdecydowanej przewadze ocenianej pod kątem komfortu stosowania. Produkt leczniczy Cuprior® charakteryzuje się większą biodostępnością niż dichlorowodorek trientyny, co pozwala na przyjmowanie mniejszej liczby tabletek dziennie. Jest to istotna cecha, wzięwszy pod uwagę, że leczenie choroby Wilsona jest dożywotnie, a leki przyjmowane są kilka razy dziennie. Produkt leczniczy Cuprior® dostępny jest w postaci pokrytych filmem tabletek z linią podziału, natomiast dichlorowodorek trientyny występuje w postaci kapsułek. Tabletki zawierające oceniany produkt leczniczy są mniejsze niż kapsułki komparatora, a dzięki linii podziału możliwe jest bardziej precyzyjne dawkowanie trientyny. Obie cechy mają zasadnicze znaczenie przy podawaniu leku osobom z trudnościami z przełykaniem, oraz, przede wszystkim – w populacji pediatrycznej. Bardzo istotną cechą produktu leczniczego Cuprior® jest możliwość przechowywania go w temperaturze pokojowej – nie wymaga on warunków chłodniczych, tak jak dichlorowodorek trientyny. Możliwość przechowywania leku poza lodówką wpływa pozytywnie na jakość życia chorych zmuszonych do przyjmowania trientyny kilka razy dziennie. Cecha ta pozwala na ograniczenie trudności związanych z leczeniem choroby.

Należy pamiętać, że choroba Wilsona jest schorzeniem zagrażającym życiu, a stan chorego jest ściśle powiązany ze skrupulatnością przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących leczenia. W tej sytuacji charakterystyka produktu leczniczego Cuprior® zdaje się mieć ogromną przewagę nad dichlorowodorkiem trientyny, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Cuprior® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii choroby Wilsona w populacji dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.

---

---

## 7. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego raportu potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tetrachlorowodoru trientyny u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą.

W ramach opracowania przeprowadzona została ocena skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych choroby, ocena pierścienia Kaysera-Fleishera, ocena parametrów biologicznych związanych z metabolizmem miedzi i funkcjonowaniem wątroby oraz ocena współczynników farmakokinetycznych.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o dwa badania I fazy, porównujące farmakokinetykę tetrachlorowodoru i dichlorowodoru trientyny oraz retrospektywne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo obu soli trientyny stosowanych w leczeniu choroby Wilsona. Do analizy włączono dodatkowo dane dla skuteczności i bezpieczeństwa trientyny (niezależnie od rodzaju stosowanej soli), na podstawie analizy danych z pojedynczych ramion z badań, w których komparator nie był zgodny ze zdefiniowanym.

Ze względu na różnice w wynikach porównujących farmakokinetykę tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny konsultowano się z Radą Farmakokinetyki (Pharmacokinetic Working Party, PKWP) w zakresie wpływu uzyskanych różnic wartości farmakokinetycznych na biodostępność obu form trientyny, zwłaszcza istotnie różnych wartości rozpuszczalności. W ocenie Rady różnice te spowodowane są odmienną formą farmaceutyczną (tabletki vs kapsułki), a nie różnicami w rozpuszczalności obu soli *per se*. Zgodnie z zaleceniami Rady ustalono współczynnik korygujący pozwalający na wyznaczenie dawek obu soli trientyny cechujących się jednakową biodostępnością. Współczynnik ten wyniósł 0,6, co oznacza, że 0,6 mg tetrachlorowodoru trientyny jest równoważne 1 mg dichlorowodoru trientyny.

Skuteczność tetrachlorowodoru i dichlorowodoru trientyny analizowana pod kątem wpływu na nasilenie objawów hepatologicznych i neurologicznych choroby, a także na obecność pierścienia Kaysera-Fleishera jest zbliżona. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących wpływu porównywanych soli na normalizację parametrów biologicznych charakteryzujących funkcjonowanie wątroby oraz metabolizm miedzi w organizmie, jednak ze względu na małą

---

---

liczebność populacji na której przeprowadzono badania laboratoryjne oraz na duży zakres odchyień standardowych dla poszczególnych wyników, należy je interpretować z ostrożnością.

Ze względu na ograniczenia metodologiczne badań uwzględnionych w raporcie, wnioskowanie o bezpieczeństwie tetrachlorowodoru trientyny jest obciążone niepewnością, dane dotyczące dodatkowego bezpieczeństwa sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa trientyny (bez uszczegółowiania rodzaju jej soli) jest dobry. Ugruntowana pozycja trientyny w praktyce klinicznej leczenia choroby Wilsona pozwala na ostrożne wnioskowanie o bezpieczeństwie klinicznym analizowanej technologii medycznej.

Należy odnotować, że tetrachlorowodorek trientyny stosowany w trakcie badania Lariboisière podawany był w postaci kapsułek, produkt leczniczy Cuprior® występuje zaś w postaci tabletek. Pomimo tego, zachowując ostrożność można przenieść wnioski wysnute na podstawie wspomnianego badania na współcześnie stosowaną postać tetrachlorowodoru trientyny.

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy pozwalają na stwierdzenie zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa tetrachlorowodoru i dichlorowodoru trientyny, natomiast postać farmaceutyczna tetrachlorowodoru trientyny sprawia, że jego stosowanie niesie ze sobą wiele praktycznych korzyści:

- brak konieczności przechowywania w lodówce;
- lepszy profil wchłaniania, który zmniejsza ryzyko interakcji tetrachlorowodoru trientyny z pożywieniem;
- łatwiejsze do przyjmowania powlekane, podzielne tabletki, które pozwalają na dokładniejsze dawkowanie leku.

Zalecana dzienna dawka tetrachlorowodoru trientyny wynosi 3 do 6,5 tabletek, natomiast dichlorowodoru trientyny 4 do 8 kapsułek. Należy mieć na uwadze, że ze względu na dożywnię konieczność stosowania terapii, zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek stanowi ułatwienie dla osób poddanych terapii. Co istotne, produkt leczniczy Cuprior® w przeciwieństwie do dichlorowodoru trientyny dostępny jest w postaci tabletek – pozwala to na bardziej precyzyjne dostosowanie dawki. Możliwość podzielenia tabletki na dwie części ma zasadnicze znaczenie w terapii dzieci, dla których przyjmowanie doustne leków może być wyzwaniem ze względu na wielkość preparatu. Bardzo istotną cechą produktu leczniczego Cuprior® jest możliwość przechowywania go w temperaturze pokojowej, w odróżnieniu od

---



dichlorowodoru trientyny, który musi być przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 8°C. Jako, że leki chelatujące stosowane są od 2 do 4 razy dziennie, możliwość przechowywania leku poza lodówką stanowi znaczne ułatwienie dla chorych, zwłaszcza aktywnych zawodowo, podróżujących, uczących się i przebywających często poza domem. Wymienione cechy produktu leczniczego Cuprior® mogą wpływać pozytywnie na zachowanie regularności przyjmowania leku, co jest krytycznym warunkiem zahamowania postępu choroby Wilsona. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich, nieregularne przyjmowanie leków bądź całkowite przerwanie terapii prowadzi do progresji choroby, a co za tym idzie, do nieodwracalnego uszkodzenia nządów, prowadzącego ostatecznie do śmierci chorego.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach I fazy oraz na badaniu retrospektywnym. Uwzględnione w analizie badania nie były zaślepione, lecz zdecydowana większość ocenianych punktów końcowych była ściśle zdefiniowana i obiektywnie mierzona, dlatego też stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia. Ze względu na zróżnicowanie populacji badanej można uznać ją za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Choroba Wilsona to schorzenie wymagające dożywotniego leczenia, zagrażające życiu chorego ze względu na możliwe uszkodzenia układu nerwowego oraz wątroby, wywołane toksycznym wpływem nadmieru miedzi zgromadzonej w organizmie. Nieleczona choroba Wilsona prowadzi do śmierci. Pierwszą linią leczenia chorych z objawami choroby jest zastosowanie chelatorów, z których najpowszechniej stosowana jest D-penicylamina. Niestety, około 30% chorych doświadcza jej nietolerancji, uniemożliwiającej dalsze leczenie. Aktualnie w Polsce chorzy z nietolerancją D-penicylaminy zmuszeni są albo do skorzystania z możliwości sprowadzenia do kraju dichlorowodoru trientyny na drodze importu docelowego, albo – z powodu ograniczeń natury organizacyjnej związanej ze wspomnianą procedurą, leczeni są preparatami cynku. Cynk ma swoje miejsce w schemacie leczenia choroby Wilsona, jednak zalecany jest głównie dla subpopulacji z neurologiczną manifestacją choroby. W przypadku chorych z objawami hepatologicznymi zdecydowanie bardziej wskazane jest leczenie z wykorzystaniem trientyny.

Produkt leczniczy Cuprior® charakteryzuje się lepszą biodostępnością niż dichlorowodorek trientyny i zdecydowanie korzystniejszymi cechami istotnymi z punktu widzenia osoby zmuszonej do dożywotniego, następującego kilka razy w ciągu dnia przyjmowania leku. Możliwość podziału tabletki oraz przechowywanie produktu poza lodówką z pewnością będzie

---

miało korzystny wpływ na jakość życia zarówno samych chorych, jak i – zwłaszcza w przypadku dzieci i młodzieży – ich rodzin, obarczonych koniecznością nadzorowania prawidłowego przyjmowania i przechowywania leku. Produkt leczniczy Cuprior® ze względu na swoją skuteczność, bezpieczeństwo oraz dodatkowe, opisane powyżej cechy wydaje się być optymalną formą leczenia dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 5 lat, chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą.

---



## 8. Załączniki

### 8.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 27

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tetrachlorowodorku trientyny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>CHELATE STUDY: Trientine Tetrahydrochloride (TETA 4HCl) for the Treatment of Wilson's Disease</i>	NCT03539952	Badanie w fazie rekrutacji	GMP-Orphan SAS	Eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, z aktywnym komparatorem, fazy III	Porównanie tetrachlorowodorku trientyny i D-penicylaminy pod względem następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia NCC w surowicy;</li> <li>24-godzinne wydalanie miedzi z moczem;</li> <li>zmiana stanu klinicznego chorego.</li> </ul>	04.06.2018 r.	listopad 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2020 r.

## 8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 28.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]#	Wyniki w 74ochr The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	"mk 0681" OR "mk 681" OR mk0681 OR mk681 OR trientine OR "trientine hydrochloride" OR "triethylene tetraamine" OR "triethylene tetramide" OR "triethylene tetramine" OR 74ochrane74inę74tramine OR triethylenetetramine	829	25	899
#2	Cuprid OR Cufence OR Syprine OR "trientine dihydrochloride" OR "triethylenetetramine dihydrochloride"	496	4	97
#3	Cuprior OR "trientine tetrahydrochloride" OR "triethylenetetramine tetrahydrochloride"	8	2	10
#4	#1 OR #3	829	25	900
#5	#1 OR #2 OR #3	830	25	927
#6	Filtr [humans]	373		455

#do każdego słowa dodano deskryptor [All Fields]

^publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library:

Data wyszukiwania: 02.12.2019 r.

## 8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 29.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	"trientine tetrahydrochloride"	0
	Cuprior	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	"trientine tetrahydrochloride"	75
	Cuprior	40

Baza	Strategia	Wynik
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	"trientine tetrahydrochloride"	1*
	Cuprior	0
<b>WHO UMC</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	"trientine tetrahydrochloride"	222*
	Cuprior	222*
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	"trientine tetrahydrochloride"	0
	Cuprior	0
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	"trientine tetrahydrochloride"	9
	Cuprior	4
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>	"trientine tetrahydrochloride"	1
	Cuprior	1
<b>URPLWMIPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	"tetrachlorowodorek trientyny"	0
	Cuprior	0

\*wpisane hasła zwracają rekordy dla „trientine”, bez rozróżniania pomiędzy poszczególnymi solami

\*\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 20.03.2020 r.

## 8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 8.4.1. TRIUMPH

TRIUMPH [EMA 2017]	
METODYKA	
<p><b>Badanie randomizowane, interwencyjne, z pojedynczą dawką, otwarte, krzyżowe, pierwszej fazy;</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> nie;  <b>Zaślepienie:</b> brak;  <b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Brak szczegółowego opisu utraty uczestników badania. Żaden z uczestników badania nie został wykluczony z analizy z powodu odchyień protokołu. Nie stwierdzono większych odchyień w protokole i jest mało prawdopodobne, aby inne odchylenia wpłynęły na interpretację wyników badania.  <b>Skala Jadad:</b> n/d;  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;  <b>Sponsor:</b> b/d;  <b>Liczba ośrodków:</b> 1;  <b>Okres obserwacji:</b> 15 dni (<math>\pm 1</math> dzień);  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> b/d</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowi ochotnicy;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math>. R.ż.;</li> <li>• kobiety oraz mężczyźni.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Liczba osób przyjmujących tetrachlorowodorek trientyny	n= 25
Liczba osób przyjmujących dichlorowodorek trientyny	n=24
Mężczyźni, n (%)*	14 (56,0)
Wiek, średnia (SD)* [lata]	24,5 (5,6)
Rasa	kaukaska
Palenie tytoniu	niepalący
BMI* (ang. <i>Body Mass Index</i> ), średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	22,9 (2,1)
INTERWENCJA	
<p>Zdrowych ochotników przydzielono losowo do otrzymywania równych ilości (600 mg) trientyny-zasady, zarówno w postaci dichlorowodoru trientyny, jak i tetrachlorowodoru trientyny. Dwadzieścia pięć osób otrzymało tetrachlorowodorek trientyny. Dwadzieścia cztery osoby otrzymały dichlorowodorek trientyny. Dwadzieścia trzy osoby ukończyły badanie zgodnie z protokołem i otrzymały obie sole trientyny.</p> <p>Terapię podawano doustnie w losowej kolejności w dniu 1, uczestnicy badania pozostawali w klinice przez kolejne 3 dni. Po 3-dniowym okresie wyplukiwania (w domu) ochotnicy wracali do kliniki wieczorem przed</p>	

### TRIUMPH [EMA 2017]

podaniem (dzień 7) i byli poddawani terapii innym preparatem w dniu 8. Obserwacje i pomiary przeprowadzono przez kolejne trzy dni (od dnia 8 do dnia 11). Ostatnia wizyta kontrolna w klinice odbyła się w dniu 15 ( $\pm 1$  dzień).

**Interwencja badana:** w terapii wykorzystano dawkę 1200 mg tetrachlorowodoru trientyny (Cuprior®, gmp-orphan) zawartą w 4 tabletkach po 300 mg, każda zawierająca 150 mg trientyny-zasady, podawaną doustnie (łącznie podawano 600 mg trientyny-zasady).

**Leczenie wspomagające:** Podczas badania nie zgłoszono żadnych leków towarzyszących.

**Interwencja kontrolna:** W terapii wykorzystano dawkę 900 mg dichlorowodoru trientyny (Univar BV), zawartą w 3 kapsułkach po 300 mg, z których każda zawierała 200 mg trientyny-zasady, podawanych doustnie (ogółem podawano 600 mg trientyny-zasady).

Terapię podawano doustnie w losowej kolejności w dniu 1, uczestnicy badania pozostawali w klinice przez kolejne 3 dni. Po 3-dniowym okresie wypłukiwania (w domu) ochotnicy wracali do kliniki wieczorem przed podaniem (dzień 7) i byli poddawani terapii innym preparatem w dniu 8. Obserwacje i pomiary przeprowadzono przez kolejne trzy dni (od dnia 8 do dnia 11). Ostatnia wizyta kontrolna w klinice odbyła się w dniu 15 ( $\pm 1$  dzień).

### PUNKTY KOŃCOWE

Ocena farmakokinetyki oraz tolerancji i bezpieczeństwa tetrachlorowodoru i dichlorowodoru trientyny.

\*podano w przeliczeniu na N=26

## 8.4.2. TRIUMPH-2

### TRIUMPH-2 [EMA 2017]

#### METODYKA

**Badanie czterokierunkowe, krzyżowe**

**Opis metody randomizacji:** nie;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** brak;

**Skala Jadad:** n/d;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIC;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** b/d;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** b/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- zdrowi dorośli;
- wiek  $\geq 18$ . R.ż.;
- kobiety oraz mężczyźni.

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d.

#### Dane demograficzne

Liczba uczestników przyjmujących tetrachlorowodorek trientyny (Cuprior®)	28
Liczba uczestników przyjmująca dichlorowodorek trientyny (Syprine®)	28
Mężczyźni, n (%)	b/d
Wiek, średnia (SD) [lata]	b/d

#### INTERWENCJA

### TRIUMPH-2 [EMA 2017]

**Interwencja badana:** 28 zdrowych ochotników otrzymało pojedyncze dawki produktu testowego – tetrachlorowodorku trientyny (Cuprior®) w postaci 3 i 5 tabletek (150 mg trientyny-zasady na tabletkę), łącznie 450 mg i 750 mg.

**Leczenie wspomagające:** b/d

**Interwencja kontrolna:** 28 zdrowych ochotników otrzymało pojedyncze dawki produktu referencyjnego – dichlorowodorku trientyny (Syprine®) w postaci 3 i 5 kapsułek (167 mg trientyny-zasady na kapsułkę), łącznie 500 mg i 833 mg.

### PUNKTY KOŃCOWE

Ocena farmakokinetyki tetrachlorowodorku trientyny i dichlorowodorku trientyny, stosowanych w niskim i wysokim stężeniu.

## 8.4.3. Lariboisière study

### Lariboisière study [EMA 2017]

#### METODYKA

**Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe, otwarte;**

**Przydział chorych do grupy:** w analizie uwzględniono 43 z 248 zarejestrowanych chorych, w tym 11 pediatrycznych, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*\*

Porównywalność: \*\*

Punkt końcowy: \*\*\*

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIID;

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** 1 (Francja, Paryż, szpital Lariboisière);

**Okres obserwacji:** analizowano dane chorych z okresu od 15.06.1970 do 1.07.2010 r., minimalny okres trwania jednej sekwencji leczenia wynosił 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** w badaniu stosowano statystykę opisową, formalnie badanie nie było zaprojektowane jako porównanie dichlorowodorku i tetrachlorowodorku trientyny;

**Podejście do testowania hipotezy:** autorzy wskazali, że nie przyjęto formalnej hipotezy.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- choroba Wilsona;
- leczenie tetrachlorowodorkiem trientyny lub dichlorowodorkiem trientyny w monoterapii w szpitalu Lariboisière w latach 1970–2010;
- terapia trwająca nieprzerwanie co najmniej 12 miesięcy.

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d.

#### Dane demograficzne

Parametr		Tetrachlorowodorek trientyny	Dichlorowodorek trientyny
Liczba chorych	łącznie:	43	
	przyjmujących wyłącznie:	2	31
	przyjmujących zarówno:	10	
Liczba sekwencji leczenia, N*		13	44

<b>Lariboisière study [EMA 2017]</b>		
Obecność objawów neurologicznych choroby, n (%)	8 (61,5)	19 (43,2)
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [miesiące]	138,9 (22,8; 391,4)	78,9 (12,9; 254,3)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	b/d	b/d
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> w analizie uwzględniono 43 chorych. Zgromadzone dane podzielono na sekwencje terapii, zdefiniowane jako okres przyjmowania tylko tetrachlorowodoru trientyny lub tylko dichlorowodoru trientyny przez okres co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>W sumie zidentyfikowano 57 sekwencji leczenia spełniających te kryteria, 13 sekwencji dla tetrachlorowodoru trientyny i 44 sekwencje dla dichlorowodoru trientyny.</p> <p>Dawki trientyny podawane na początku każdej możliwej do oceny sekwencji terapii były zmienne, zgodnie z potrzebą optymalizacji dawki dla każdego indywidualnego chorego. Średnia całkowita dzienna dawka dla tetrachlorowodoru trientyny wynosiła <math>634,1 \pm 250,5</math> mg, a dla dichlorowodoru trientyny <math>789,5 \pm 255,2</math> mg.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena objawów hepatologicznych;</li> <li>• Ocena objawów neurologicznych;</li> <li>• Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera;</li> <li>• Ocena parametrów biologicznych: próby wątrobowe oraz stężenie miedzi w osoczu/wydalanej z moczem.</li> </ul>		

\*liczba sekwencji leczenia była traktowana jako N (liczba chorych w grupie) dla obliczeń przeprowadzonych w analizie

#### **8.4.4. Weiss 2013**

<b>Weiss 2013</b>
<b>METODYKA</b>

### Weiss 2013

#### Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, kohortowe

**Przydział chorych do grupy:** analizowano dane dla chorych, którzy byli badani w centrach opieki wysoko specjalistycznej w Austrii i Niemczech oraz z rejestru EUROWILSON (chorzy leczeni trientyną w monoterapii);

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*\*

Porównywalność: \*\*

Punkt końcowy: \*\*\*

**Opis utraty chorych z badania:** 43,6% (142/326) chorych poddanych terapii D-penicylaminą, oraz 25,5% (36/141) chorych przyjmujących trientynę zostało utraconych z badania.

Przyczyny utraty chorych z badania to:

- przeszczepienie wątroby: 2,1 % (3/141) w grupie badanej i 2,8% (9/326) w grupie kontrolnej;
- zdarzenia niepożądane: 7,1% (10/141) w grupie badanej i 28,8% (94/326) w grupie kontrolnej;
- ciąża: 0,0% (0/141) w grupie badanej i 1,2% (4/326) w grupie kontrolnej;
- decyzja chorego: 3,5% (5/141) w grupie badanej i 3,7% (12/326) w grupie kontrolnej;
- inne: 12,8% (18/141) w grupie badanej i 7,1% (23/326) w grupie kontrolnej.

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIID;

**Sponsor:** grant z Fundacji Dietmar, grant Młodego Badacza z Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Heidelbergu, nieograniczony grant edukacyjny z niemieckiej organizacji pacjentów z chorobą Wilsona (Morbus Wilson e.V. [German WD Supporter Group]), EUROWILSON był działaniem koordynacyjnym finansowanym ze środków szóstego programu ramowego Unii Europejskiej (numer projektu LSHM-CT-2004-503430).

**Liczba ośrodków:** b/d (Niemcy, Austria, rejestr EUROWILSON);

**Okres obserwacji:** mediana 13,3 lat od początku terapii;

**Analiza statystyczna:**  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- potwierdzone rozpoznanie choroby Wilsona;
- stosowanie terapii jedynie D-penicylaminą lub jedynie trientyną;
- leczenie dłuższe niż 6 miesięcy.

**Kryteria wykluczenia:**

- niepewne rozpoznanie choroby Wilsona, z wynikiem w skali Leipzig poniżej 4;
- przyjmowanie jedynie soli cynku przez cały okres terapii;
- leczenie krótsze niż 6 miesięcy.

#### Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (trientyna)	Grupa kontrolna (D-penicylamina)
Liczba chorych	141	326
Mężczyźni, n (%)	53 (37,6)	131 (40,2)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	19,5 (1,2; 55,1)	17,5 (0,7; 60,1)
Prezentacja choroby	Wątrobowa, n (%)	167 (51,2)
	Neurologiczna, n (%)	72 (22,1)
	Wątrobowa i neurologiczna, n (%)	35 (10,7)
	Asymptomatyczna, n (%)	52 (16)
Genotyp ATP7B: H1069Q/H1069Q, n (%)	26 (18,4)	64 (19,6)
Obecność pierścieni Kayser-Fleischer, n (%)	83 (61,5)/N=135	170 (56,7)/N=300
Marskość wątroby, n (%)	47 (33,6)/N=140	92 (30,7)/N=300



<b>Weiss 2013</b>		
Terapia stosowana w ramach leczenia I linii, n (%)	36 (25,5)	294 (90,2)
Wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>Body Mass Index</i> ), n (zakres)	22,7 (17,7; 27,7)/N=10	22,5 (14,8; 32,4)/N=37
Poziom aminotransferazy asparaginowej (AST), (zakres) [U/L]	34,6 (13; 179)/N=49	32 (4; 2106)/N=184
Poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), (zakres) [U/L]	41 (10; 505)/N=49	40 (4; 3743)/N=184
Poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (gGT), (zakres) [U/L]	56 (12; 1221)/N=49	52 (6; 708)/N=184
Poziom bilirubiny, (zakres) [mg/dL]	0,7 (0,1; 16,2)/N=46	0,8 (0,2; 47)/N=161
Wartość INR	1,06 (1; 3)/N=31	1,02 (1; 3)/N=71
Poziom albuminy, n (zakres) [g/L]	42,6 (1; 24)/N=47	43 (23; 55)/N=134
Wynik MELD* (ang. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> ), (zakres)	7,5 (6,4; 17,1)/N=31	7,5 (6,4; 35,3)/N=71
Poziom miedzi w surowicy, (zakres) [ $\mu\text{mol/L}$ ]	6,9 (1; 24)/N=46	7 (1; 145)/N=161
Poziom ceruloplazminy, (zakres) [g/L]	0,1 (0,2; 0,4)/N=49	0,1 (0; 0,9)/N=184
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> brak precyzyjnych danych na temat interwencji badanej i kontrolnej. Do analizy włączani byli chorzy stosujący trientynę lub D-penicylaminę w monoterapii, nie dopuszczano monoterapii solami cynku, lub stosowania cynku jednocześnie z trientyną lub D-penicylaminą. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej obserwowano dużą różnorodność schematów dawkowania pomiędzy poszczególnymi chorymi.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów neurologicznych;</li> <li>• ocena objawów hepatologicznych;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>		

\*Maksymalna liczba punktów w skali MELD to 40. Wynik powyżej 25 jest wskazaniem do pilnej transplantacji.

### 8.4.5. Brewer 2006

<b>Brewer 2006</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, chorych przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion za pomocą tabeli liczb losowych.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie zaślepienie.</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, tetratiomolibdenian i trientyna zostały umieszczone w identycznie wyglądających kapsułkach. Zastosowano również dopasowane kapsułki placebo, aby wszyscy chorzy otrzymywali tę samą liczbę dawek w tym samym czasie.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> FDA Orphan Products Office (grant FD-U-000505) oraz General Clinical Research Center of University of Michigan Hospitals (grant MO1-RR00042 z National Institutes of Health);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (USA);</p>

<b>Brewer 2006</b>		
Okres obserwacji: 8 tygodni terapii, 3 lata obserwacji po terapii		
Analiza statystyczna: b/d		
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>		
POPULACJA		
<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznana choroba Wilsona z objawami neurologicznymi;</li> <li>rozpoznanie objawów zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Wilsona.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia 8282chronę82inę lub trientyną przez ponad 28 dni.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (trientyna + cynk)	Grupa kontrolna (tetratiomolibdenian + cynk)
Liczba chorych	23	25
Mężczyźni, n (%)	11 (47,8)	19 (76,0)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	24,3 (13; 43)	31,9 (13; 49)
INTERWENCJA		
<b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali 500 mg chlorowodoru trientyny 2 razy dziennie między posiłkami. <b>Interwencja kontrolna:</b> chorzy otrzymywali tetramolibdenian w dawkach 20 mg 3 razy dziennie z posiłkami i 20 mg 3 razy dziennie między posiłkami. <b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy otrzymywali 50 mg cynku 2 razy dziennie w czasie leczenia szpitalnego (8 tygodni) oraz po wypisaniu ze szpitala.		
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów neurologicznych;</li> <li>ocena objawów hepatologicznych;</li> <li>parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi i funkcjonowaniem wątroby;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>		

## 8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 30.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Appenzeller-Herzog 2019</b>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny porównujący skuteczność terapii stosowanych w leczeniu choroby Wilsona. Nie określono typu soli trientyny stosowanej w badaniach.	Appenzeller-Herzog C., Mathes T., Heeres M. I in. <i>Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies</i> . Liver International 2019; 39: 2136-52
<b>Arnon 2006</b>	Niewłaściwa interwencja	Badanie porównujące skuteczność leczenia i stopień przestrzegania	Arnon R., Calderon J., Schilsky M. I in. <i>Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		zaleceń lekarskich chorych leczonych dihydrochlorkiem trientyny i cynkiem.	<i>triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment</i> . Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2007; 44(5): 596-602
<b>Brewer 2008</b>	Niewłaściwa interwencja	Badanie porównujące działanie hydrochlorku trientyny i tetratiomolbdenianu w leczeniu chorych na chorobę Wilsona. Badanie dotyczyło subpopulacji chorych z postacią neurologiczną choroby.	Brewer G., Askari F., Lorincz M. I in. <i>Tetrathiomolybdate versus Trientine in the initial treatment of neurologic Wilson's disease</i> . Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology 2008; 3(1): 153-165
<b>Dahlman 1995</b>	Niewłaściwa interwencja	Interwencją badaną był dihydrochlorek trientyny.	Dahlman T., Hartvig P., Lofholm M. I in. <i>Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine)</i> . QJM 1995; 88(9): 609-616
<b>Fox 2008</b>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.	Fox A., Schilsky M. <i>Once daily trientine for maintenance therapy of Wilson disease</i> . American Journal of Gastroenterology 2008
<b>Pfeiffenberger 2019</b>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie określono typu soli trientyny. Badanie dotyczyło porównania trientyny, D-penicylaminy i cynku pod kątem wpływu na tempo wydalania miedzi z moczem, co pozwoliło na wyprowadzenie wzorów matematycznych ułatwiających szacowanie dobowej ilości wydalanej miedzi.	Pfeiffenberger J., Lohse C., Gottherdt D. I in. <i>Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment</i> . J Inherit Metab Dis. 2019; 1-10
<b>Scheinberg 1987</b>	Niewłaściwa interwencja	Interwencją badaną była D-penicylamina.	Scheinberg I., Jaffe M., Sternlieb I. <i>The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease</i> . New England Journal of Medicine 1987; 317 (4): 209-213
<b>Taylor 2009</b>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące skuteczności dihydrochlorku trientyny w populacji pediatrycznej.	Taylor R., Chen Y., Dhawan A. <i>Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature</i> . Eur J Pediatr 2009; 168: 1061-68
<b>Walshe 1979</b>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące dihydrochlorku trientyny.	Walshe J. <i>The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HCl (Trien 2HCl)</i> . Prog Clin Biol Res 1979; 34: 271-80
<b>Weiss 2014</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący farmakokinetyki dihydrochlorku trientyny	Weiss K. <i>A phase I pharmacokinetic profiling study in patients receiving trientine dihydrochloride for the treatment of Wilson disease</i> . 65 <sup>th</sup> Annual Meeting of the AASLD
<b>Weiss 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny.	Weiss K. <i>Safety and efficacy of trientine treatment in Wilson disease in patients withdrawn from D-penicillamine: final results from a prospective study</i> . Conference: The International Liver Congress 2019

## 8.6. Skale oceny jakości badań

**Tabela 31.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 32.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- <5 punktów – przegląd o niskiej jakości;
- $\geq 5$  punktów – przegląd o umiarkowanej jakości;
- $\geq 9$  punktów – przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 33.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 34.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (med. Wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 35.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		

1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, med. Poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (med. Dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 36.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma

Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (med. Pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (med. Dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ___ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ___ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		



	d) nie określono		
--	------------------	--	--

**Tabela 37.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (med. Brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 38.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest <sup>5</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomized controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 39.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

**Tabela 40.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

## 8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 41.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. Nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. Wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	NIE Uzasadnienie: nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie charakterystyki populacji i technologii medycznej
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdział 3.9, 3.10, 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 3.5
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdział 8.2, 8.3

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, med. Nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdział 3.2, 3.4, 8.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 8.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 8.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 8.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 8.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 8.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 8.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 8.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 8.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdział 3.9, 3.10, 3.11
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	Tak, podrozdział 3.16

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	18
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	24
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>TRIUMPH</i> i <i>Lariboisière study</i> .....	28
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>Brewer 2006</i> .....	34
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	36
Tabela 6. Zmienne farmakokinetyczne dla trientyny – zasady .....	40
Tabela 7. Zmienne farmakokinetyczne dla MAT .....	40
Tabela 8. Zmienne farmakokinetyczne dla DAT .....	41
Tabela 9. Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla trientyny – zasady po podaniu tetrachlorowodorku trientyny i dichlorowodorku trientyny .....	41
Tabela 10. Zmienne farmakokinetyczne dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodorku trientyny .....	42
Tabela 11. Ocena objawów hepatologicznych .....	44
Tabela 12. Ocena objawów neurologicznych .....	44
Tabela 13. Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera .....	45
Tabela 14. Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi .....	46
Tabela 15. Częstość występowania zgonów .....	48
Tabela 16. Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych w I i II linii leczenia trientyną .....	50

---

<b>Tabela 17. Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 18. Ocena objawów neurologicznych i hepatologicznych .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 19. Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi i funkcjonowaniem wątroby .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii.....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 21. Zdarzenia niepożądane .....</b>	<b>54</b>
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Cuprior® .....	57
Tabela 23. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trientyną.....	57
<b>Tabela 24. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trientyną .....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 25. Wyniki badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia i po ostatnim pomiarze .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 26. Charakterystyka badania <i>Taylor 2009</i>.....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 27. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tetrachlorowodoru trientyny w populacji docelowej .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 29. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>74</b>
Tabela 30. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	82
Tabela 31. Kryteria Cook.....	84
Tabela 32. Skala AMSTAR.....	84
Tabela 33. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	86

---



---

Tabela 34. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	86
<b>Tabela 35. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....</b>	<b>86</b>
<b>Tabela 36. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>87</b>
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	89
<b>Tabela 38. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>90</b>
<b>Tabela 39. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 40. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>92</b>
Tabela 41. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	93

---

---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....	22
--	----

---

## 11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <math>\geq 5</math> lat nietolerujących terapii D-penicylaminą</i> , MAHTA, Warszawa 2020
Berman 1991	Berman D., Leventhal R., Gavaler J. I in., <i>Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure</i> . <i>Gastroenterology</i> 1991;100:1129-34
ChPL Cuprior®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.06.2020)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Członkowska 2018	Członkowska A., Litwin T., Dusek P. i in. <i>Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease</i> . <i>Nat Rev Dis Primers</i> 2018, 4(1):21
EMA 2010	Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA, 2010 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf</a>
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, I in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 10.02.2020)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. I in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Poujois 2018	Poujois A., Woimant F. <i>Wilson's disease: a 2017 update</i> . <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> 2018
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wiela-Hojeńska	Wiela-Hojeńska A. Kinetyczna charakterystyka losów leków w organizmie. <a href="https://www.umed.wroc.pl/sites/default/files/struktura/farmacja/farmakologia/1_Farmakokinetyka.pdf">https://www.umed.wroc.pl/sites/default/files/struktura/farmacja/farmakologia/1_Farmakokinetyka.pdf</a>
Wytuczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Badania włączone do analizy</b>	
Brewer 2006	Brewer G., Askari F., Lorincz M. i in. <i>Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease</i> . <i>Arch Neurol.</i> 2006; 63:521-527

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2017	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 10.02.2020)
Pfeiffenberger 2018	Pfeiffenberger J., Kruse C. i in. <i>The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients</i> . European Journal of Clinical Pharmacology 2018; 74:731-36
Taylor 2009	Taylor R., Chen Y. i in. <i>Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature</i> . Eur J Pediatr 2009; 168: 1061-68
Weiss 2013	Weiss K., Thurik F., Gotthard D. i in. <i>Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease</i> . Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11(8): 1028-35
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	<a href="https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages">https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages</a> (data dostępu: 10.02.2020)
ChPL Cuprior®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.06.2020)
WHO UMC 2020	<a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 10.02.2020)