



IGNORANTIA NOCET

Cuprior[®] (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
GMP-orphan SA

Warszawa, 24.06.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis kierunków analiz; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis rodzajów i jakości dowodów; ⊗ Opis wyboru komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych. ⊗ Opis problemu zdrowotnego;

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Wybór populacji docelowej.....	12
3.2. Definicja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.6. Monitorowanie przebiegu choroby.....	18
3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
3.8. Aktualne postępowanie medyczne	22
3.8.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Wilsona.....	22
3.8.2. Rekomendacje AOTMiT	37
3.8.3. Praktyka kliniczna w Polsce	43
4. Interwencja – tetrachlorowodorek trientyny	43
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tetrachlorowodoru trientyny	46
5. Komparatory	46

5.1. Dichlorowodorek trientyny	48
6. Efekty zdrowotne.....	49
7. Rodzaj i jakość dowodów	51
8. Kierunki analiz	51
8.1. Analiza kliniczna.....	51
8.2. Analiza ekonomiczna	54
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	55
9. Załączniki	57
9.1. Wyniki badania kwestionariuszowego	57
	
9.2. Projekt programu lekowego.....	60
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	63
10. Spis tabel	64
11. Bibliografia.....	64

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Disease</i> – Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie
AUC- ∞	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
CID	ang. <i>clinically important difference</i> – klinicznie istotna różnica
C _{max}	stężenie maksymalne substancji czynnej
CUR	wskaźnik kosztów-użyteczności
DAT	N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetramina
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> – Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPS	ang. <i>extrapyramidal syndrome</i> – zespół pozapiramidowy
ESPGHAN	ang. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> -Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górną granicą normy
hCRT1	ang. <i>human copper transporter 1</i> – ludzki transporter miedzi 1
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
INASL	ang. <i>Indian National Association for Study of the Liver</i> – Indyjskie Narodowe Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą
MAT	N(1)-acetylotrietylenotetramina
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytronowa tomografia emisyjna
PET CT	ang. <i>PET computed tomography</i> – tomografia komputerowa PET
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością

Skrót	Rozwinięcie
$t_{1/2}$	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
λ_z	ostatnia stała szybkości eliminacji

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) podawanego doustnie w postaci 2 do 4 dawek podzielonych dziennie, stosowanego w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.


METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

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 wykorzystywany 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.



poprzez wydalanie z moczem. Tetrachlorowodorek trientyny może także chelatować miedź w układzie pokarmowym i w ten sposób ograniczać jej wchłanianie.

Lek ten stanowi istotną opcję terapeutyczną dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat, chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą. Jego finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy komfortu chorych, ze względu na postać farmaceutyczną leku (powlekane, łatwe do połknięcia tabletki), możliwość podziału tabletki na 2 części (bardziej precyzyjne dawkowanie), oraz możliwość przechowywania leku w temperaturze pokojowej, a nie – jak w przypadku wskazanego komparatora – w lodówce.

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej jest:

- **dichlorowodorek trientyny** podawany doustnie w 2-4 dawkach podzielonych dziennie.

Efekty zdrowotne

Na bazie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do farmakokinetyki ocenianej technologii oraz komparatora, oceny nasilenia objawów choroby, oceny parametrów biologicznych oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*,

Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami określonymi przez *The Cochrane Collaboration*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie 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. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa tetrachlorowodoru trientyny względem hydrochlorowodoru trientyny.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla tetrachlorowodoru trientyny stosowanego w leczeniu osób chorych na chorobę Wilsona istnieją dwa badania I fazy (badanie *TRIUMPH* oraz badanie *TRIUMPH-2*) oraz retrospektywne badanie kohortowe *Lariboisière study*, które pozwolą na przeprowadzenie analizy biorównoważności, skuteczności i bezpieczeństwa dla badanej interwencji względem dichlorowodoru trientyny.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w analizie klinicznej, danych

dostarczonych przez Wnioskodawcę [Dane od Wnioskodawcy] dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cuprior® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny), podawanego doustnie w formie 2 – 4 dawek podzielonych dziennie, stosowanego w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;

- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cuprior® [*ChPL Cuprior®*], jest wskazany do leczenia choroby Wilsona u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Wskazanie do stosowania trientyny rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cuprior®* oraz populacją docelową produktu leczniczego.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

3.2. Definicja

Choroba Wilsona, nazywana także zwyrodnieniem wątrobowo – soczewkowym to rzadko występujące autosomalne recesywne schorzenie dotyczące metabolizmu miedzi w organizmie. Na skutek choroby miedź odkłada się w tkankach – przede wszystkim w wątrobie, mózgu, rogówce i nerkach – i prowadzi do ich uszkodzenia. Schorzenie jest trudne do diagnozowania ze względu na dużą różnorodność objawów i postaci klinicznych. Prezentowane przez chorego objawy mogą mieć charakter zaburzeń hepatologicznych, neurologicznych lub psychiatrycznych. Prawidłowa diagnoza oraz wdrożona terapia mają kluczowe dla chorego znaczenie, gdyż nieleczona choroba Wilsona prowadzi do śmierci. [Poujois 2018]

3.3. Etiologia i patogeneza

Choroba Wilsona jest zaburzeniem autosomalnym recesywnym, wywołanym mutacją w genie *ATP7B*, prowadzącą do zaburzeń w gospodarce miedzi i jej nadmiernej kumulacji w organizmie. [Kathawala 2017] Gen *ATP7B* koduje ATP – azę transportującą jony miedzi, zlokalizowaną przede wszystkim w komórkach wątroby, w mniejszym stopniu w mózgu, nerkach, tkance budującej sutki oraz w łożysku. [Poujois 2018] Najnowsze badania wskazują również na ekspresję genu *ATP7B* w komórkach nabłonkowych jelit, głównie dwunastnicy i jelita czczego. [Roberts 2018] Miedź pochodząca z pożywienia jest absorbowana przez enterocyty jelita cienkiego, jej pobór jest kontrolowany przez ludzki transporter miedzi 1 (hCRT1, ang. *human copper transporter 1*), natomiast przekazanie miedzi do krwiobiegu jest mediowane przez białko ATP7A. Miedź jest transportowana do wątroby, a tam, w hepatocytach gospodarkę nad nią sprawuje białko ATP7B. [Cleymaet 2019]

Białko ATP7B pełni dwie funkcje:

- przyłącza miedź do apoceruloplazminy, dzięki czemu powstaje ceruloplazmina, przekazywana następnie do krwi;
- usuwa nadmiar miedzi z organizmu, wspomagając jej transport do żółci.

Mutacja upośledzająca działanie białka ATP7B prowadzi do akumulacji wolnej miedzi w wątrobie i jej uwalniania do krwiobiegu. W takiej sytuacji miedź wydalana jest z organizmu z moczem, zamiast z żółcią, jednak proces ten nie jest wydajny na tyle, żeby zapobiec wzrostowi jej stężenia we krwi. Wolna miedź jest w organizmie kumulowana głównie w mózgu

oraz rogówce oka, prowadząc do charakterystycznych dla choroby Wilsona zaburzeń neurologiczno – psychiatrycznych oraz do powstania pierścienia Kaysera-Fleischera wokół tęczówki. [Poujois 2018]

Zidentyfikowano około 800 mutacji genu *ATP7B* prowadzących do rozwoju choroby Wilsona. Warianty te nie różnią się między sobą częstością występowania, zdecydowana większość chorych to złożone heterozygoty, posiadające dwie różne mutacje genu kodującego białko ATP7B. Trwają prace dotyczące mechanizmów epigenetycznych wpływających na ekspresję genu u chorych na chorobę Wilsona. [Roberts 2018]

3.4. Rozpoznawanie

Choroba Wilsona charakteryzuje się zaburzeniami czynności wątroby i występowaniem zespołu pozapiramidowego (EPS, ang. *extrapyramidal syndrome*). Choroba może manifestować się na różne sposoby, a jej pierwsze objawy występują głównie między 5 a 45 rokiem życia. Zmienność objawów często utrudnia wczesne rozpoznanie schorzenia. Do momentu jednoznacznego potwierdzenia obecności autosomalnej mutacji wątrobowego transportera miedzi ATP7B, zaleca się stosowanie diagnostyki różnicującej pomiędzy chorobą Wilsona a innymi zaburzeniami wpływającymi na metabolizm miedzi w organizmie. [Hermann 2019]

W przypadku występowania objawów mogących sugerować chorobę Wilsona, takich jak uszkodzenie wątroby o niejasnej etiologii lub zespół pozapiramidowy o młodych osób, wstępne etapy diagnostyki skupiają się na badaniu metabolizmu miedzi. Zalecane w takim przypadku badania diagnostyczne obejmują:

- oznaczenie stężenia cerulopazminy w osoczu – obniżenie stężenia $< 0,2$ g/L jest obserwowane zazwyczaj wśród chorych na chorobę Wilsona;
 - oznaczenie stężenia miedzi w osoczu – całkowity poziom miedzi we krwi w przebiegu choroby Wilsona mieści się poniżej dolnej granicy normy wynoszącej 70-140 $\mu\text{g/dL}$;
 - ocenę dobowego wydalania miedzi z moczem – ilość wydalanej miedzi u osób z chorobą Wilsona wzrasta. Trend ten jest szczególnie dobrze widoczny u chorych z manifestacją neurologiczną choroby, u których obserwuje się wyniki przekraczające 100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (przy normie 0-50 $\mu\text{g}/24\text{h}$).
-

Zaleca się także przeprowadzenie diagnostyki genetycznej oraz pomiaru zawartości miedzi w wątrobie, który jest badaniem charakteryzującym się dużą czułością, lecz inwazyjnym i wymagającym pobrania próbki wątroby na drodze biopsji lub operacyjnie. [Litwin 2012]

W diagnostyce choroby Wilsona możliwe jest wykorzystanie także badań radioizotopowych. Izotopy ^{64}Cu oraz ^{67}Cu stosowane są do monitorowania wydalania i pomiaru akumulacji miedzi we krwi i tkankach. Badania te mogą być przydatne do różnicowania heterozygotycznych i homozygotycznych pacjentów z chorobą Wilsona, szczególnie gdy stężenie ceruloplazminy jest bliskie normalnemu lub normalne. W dzisiejszych czasach badania radiologiczne są rzadko stosowane, zastępuje się je raczej diagnostyką genetyczną. Wprowadzenie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) i tomografii komputerowej PET (PET CT, ang. *PET computed tomography*) zapoczątkowało rozwój badań przedklinicznych mających na celu umożliwienie ilościowych pomiarów metabolizmu miedzi w czasie rzeczywistym *in vivo* [Ferenci 2017].

Znaczenie dla diagnostyki choroby Wilsona ma także tomografia komputerowa, zwłaszcza rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*). Zmiany w obrazie MRI stwierdza się u zdecydowanej większości chorych z objawami neurologicznymi. Rzadziej nieprawidłowości obserwuje się u osób z objawami hepatologicznymi lub u chorych presymptomatycznych. W obrazie MRI obserwuje się zmiany wynikające z istnienia depozytów metali w strukturach mózgu, często występują także zmiany zanikowe mózgu i mózdzku. [Tarnacka 2008].

W diagnostyce choroby Wilsona wykorzystywane są również badania genetyczne, których celem jest weryfikacja istnienia mutacji genu *ATP7B*, zlokalizowanego na chromosomie 13. Diagnostykę na podstawie badań genetycznych utrudnia wzrastająca liczba mutacji mogących powodować chorobę. Zidentyfikowanych jest już ponad 500 mutacji prowadzących do manifestacji objawów choroby Wilsona, co powoduje, że wykluczenie istnienia wszystkich wymaga przeprowadzenia sekwencjonowania całego genu. Klasyczne badanie genetyczne najczęściej opiera się poszukiwaniu kilku najczęstszych mutacji charakterystycznych dla danej populacji (np. w USA i Północnej Europie jest to mutacja H1069Q). Obserwuje się dużą rozbieżność pomiędzy rodzajami mutacji występujących u poszczególnych ras – w przypadku rasy białej mutacja H1069Q stwierdza się w 37-63%, w populacji chińskiej najczęściej występuje mutacja R778L, w Arabii Saudyjskiej dominującą jest mutacja 4193delC. Wyzwaniem diagnostycznym są chorzy będący złożonymi heterozygotami – posiadający dwie różne mutacje genu *ATP7B*. [Litwin 2012]

Badania genetyczne rodzin pacjentów cierpiących na chorobę Wilsona są bardzo istotne. Prawdopodobieństwo, że rodzeństwo osoby chorej jest homozygotyczne pod kątem mutacji w genie *ATP7B*, a zatem wystąpi u nich manifestacja objawów choroby wynosi 25%. Szacuje się, że wśród potomstwa w rodzinach niespokrewnionych ryzyko wystąpienia mutacji wynosi około 0,5%. Chociaż ryzyko to jest niskie, analiza genu *ATP7B* pod kątem występowania mutacji u dzieci osób z chorobą Wilsona jest uzasadniona, biorąc pod uwagę niszczący przebieg schorzenia. [Ferenci 2017]

Choroba Wilsona często pozostaje niewykryta ze względu na różnorodność jej objawów oraz szeroki zakres czasu, w którym mogą się manifestować. Zdarzają się również przypadki nieprawidłowo postawionej diagnozy, wynikającej z błędnej interpretacji ustaleń medycznych. Z tego powodu istotne znaczenie ma stosowanie wiarygodnych metod diagnostycznych. [Hermann 2019]

3.5. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Choroba Wilsona zazwyczaj rozpoczyna się od okresu przedobjawowego, w którym nagromadzenie miedzi w wątrobie powoduje subkliniczne zapalenie wątroby, przechodzące następnie w marskość i rozwój objawów neuropsychiatrycznych. Schorzenie może również przebiegać z piorunującą niewydolnością wątroby, której towarzyszy niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa i ostrą niewydolnością nerek. [Merle 2007]

Obraz kliniczny choroby Wilsona jest bardzo zróżnicowany. U około 40% chorych rozwija się postać hepatologiczna schorzenia, 40% osób prezentuje postać neurologiczną, u około 15% pierwsze objawy choroby Wilsona zaliczają się do zaburzeń psychiatrycznych. [Tarnacka 2018a]

Manifestacja hepatologiczna choroby Wilsona może przyjmować postać:

- samowygasającego ostrego zapalenia wątroby;
- przewlekłego zapalenia wątroby;
- bezobjawowego powiększenia wątroby, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć powiększenie śledziony oraz nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych;
- piorunującego zapalenia wątroby;
- marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym. [Tarnacka 2018]

Objawy ruchowe choroby Wilsona obejmują:

- drżenie: dotyczy przede wszystkim kończyn górnych, chociaż obserwowane jest także drżenie głowy przypominające potakiwanie. Drżenia kończyn górnych obejmują ruchy przypominające uderzenia skrzydłami oraz rytmiczne prostowanie i zginanie nadgarstków;
- zaburzenia wzmożonego napięcia mięśniowego o typie pozapiramidowym: bardzo często obserwowany objaw choroby Wilsona – chory porusza się w postawie pochylonej ku przodowi, kroki są drobne, niestabilne, balansowanie kończynami jest niewielkie;
- zaburzenia mózdkowe: obejmujące zaburzenia chodu, równowagi i ataksję kończyn;
- dystonię: o charakterze ogólnym lub segmentalnym. Często obserwowane jest chodzenie na palcach lub zewnętrznych krawędziach stóp;
- kurcze dystoniczne: wywołują ruchy skręcające kończyn, głowy i tułowia. Długotrwałe kurcze dystoniczne mogą skutkować powstaniem trwałych przykurczów w stawach.

Charakterystyczne dla choroby Wilsona jest także występowanie zaburzeń mowy – dysartrii, zaburzeń płynności mowy oraz ślinotoku.

Najczęściej obserwowane w przebiegu choroby Wilsona zaburzenia psychiczne to:

- zaburzenia zachowania i osobowości;
- psychoza schizofrenopodobna;
- zespół maniakalno-depresyjny. [Jaworska 2019]

Choroba Wilsona może manifestować się także poprzez:

- zaburzenia kostno-stawowe (osteoporoza, osteopenia i inne);
 - niewydolność nerek;
 - zaburzenia endokrynologiczne (zaburzenia wzrostu, niewydolność przytarczyc, bezpłodność lub poronienia nawykowe);
 - objawy okulistyczne (charakterystyczny dla schorzenia pierścień Kaysera-Fleishera, obecny u połowy chorych z objawami hepatologicznymi oraz rzadziej występująca zaćma słonecznikowa);
 - zaburzenia kardiologiczne (migotanie przedsionków, arytmia);
 - nieprawidłowości hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia);
-

- objawy dermatologiczne wynikające z marskości wątroby;
- tłuszczaki podskórne. [Jaworska 2019]

Ze względu na dominację określonego typu objawów można wyróżnić następujące postaci kliniczne choroby Wilsona:

- przedkliniczną;
- hepatologiczną;
- neurologiczną;
- psychiatryczną. [Tarnacka 2008a]

Nieleczona choroba Wilsona prowadzi do śmierci, przy czym większość chorych umiera z powodu postępujących zaburzeń hepatologicznych, a niewielka część z powodu powikłań o charakterze neurologicznym. Odpowiednio szybkie wprowadzenie terapii chelatorami bądź przeszczepienie wątroby istotnie wydłuża prognozowany czas życia. Ogólne rokowanie zależy od nasilenia objawów choroby oraz od ścisłego stosowania schematu leczenia farmakologicznego. W przypadku większości chorych, u których nie wystąpiła jeszcze marskość wątroby lub została ona wyrównana, wdrożenie leczenia sprawia, że funkcje wątroby wracają do normy w ciągu 1–2 lat leczenia, a następnie pozostają stabilne (przy zachowaniu leczenia). Terapia ma mniejsze szanse powodzenia u chorych z ostrą niewydolnością wątroby. Neurologiczna manifestacja choroby wiąże się zazwyczaj z dłuższą niż w przypadku zaburzeń hepatologicznych prognozowaną długością życia, zwłaszcza w sytuacji, gdy funkcjonowanie wątroby nie jest zaburzone. Jednakże objawy neurologiczne wydają się być tylko częściowo odwracalne podczas leczenia, a nawet mogą się nasilić po rozpoczęciu terapii. [EASL 2012]

3.6. Monitorowanie przebiegu choroby

Odpowiednie przestrzeganie zaleceń ma kluczowe znaczenie w leczeniu choroby Wilsona. Ze względu na to, że jest to choroba trwająca przez całe życie, często diagnozowana w wieku dziecięcym i wymagająca codziennego przyjmowania jednego lub więcej leków, często dwa lub trzy razy dziennie, stosowanie się do zaleceń może stanowić problem. Zaprzestanie terapii może prowadzić do zagrażającego życiu pogorszenia stanu klinicznego chorych (dotyczy to zwłaszcza dzieci i młodzieży). [Rodriguez-Castro 2015]

Częstość monitorowania choroby Wilsona zależy od stanu zaawansowania choroby. Jednakże ocenę stanu chorego należy przeprowadzać co najmniej co sześć miesięcy, szczególnie u młodzieży. Okresy monitorowania powinny być również krótsze w przypadku:

- chorych rozpoczynających leczenie;
- chorych, którzy zmienili dotychczasowe leczenie na inne;
- chorych u których pomimo leczenia występuje pogorszenie obrazu klinicznego choroby.

Monitorowanie postępów choroby Wilsona opiera się o:

- badania fizykalne;
- badanie okulistyczne pierścienia Kaysera-Fleischera;
- testy laboratoryjne, w tym enzymy wątrobowe, ocena funkcjonowania wątroby i wskaźniki metabolizmu miedzi – miedź w surowicy i ceruloplazmina;
- badanie neurologiczne – przede wszystkim u chorych z neurologiczną manifestacją choroby. [Schilsky 2014]

Ponieważ ogólnymi celami długoterminowego leczenia choroby Wilsona są zrównoważona homeostaza miedzi i potwierdzenie klinicznej oraz biochemicznej poprawy lub stabilności stanu chorego, monitorowanie powinno uwzględniać badania przesiewowe pod kątem przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta, a także oznaki ponownego wystąpienia nadmiaru miedzi w organizmie.

Ważną częścią monitorowania leczenia jest obserwacja kliniczna chorych w celu upewnienia się, że nie wystąpiły u nich:

- oznaki lub objawy choroby (jeśli byli to chorzy bezobjawowi);
- postęp choroby lub nowe objawy przedmiotowe i podmiotowe w trakcie leczenia. [Mohr 2019]

3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zgodnie z danymi pochodzącymi z rejestru chorób rzadkich prowadzonego przez Orphanet, częstość występowania choroby Wilsona w populacji ogólnej wynosi około 3,3 chorych

na 100 000 osób, natomiast częstość urodzeń noworodków z chorobą Wilsona wynosi 2,2/100 000. [Orphanet 2019] 1 osoba na 90 jest nosicielem nieprawidłowej wersji genu. Większą częstość zachorowań odnotowuje się w izolowanych populacjach oraz w społecznościach z wysokim odsetkiem małżeństw wśród spokrewnionych osób. [Roberts 2018] Według EMA zachorowalność na chorobę Wilsona w Unii Europejskiej wynosi 0,6/10 000 [EMA 2015]. Zaburzenie to dotyka w równym stopniu kobiet i mężczyzn, i występuje u wszystkich ras i grup etnicznych. [NORD 2019]

Istnieją jednak doniesienia na temat dużo wyższej niż szacowana częstości występowania choroby Wilsona. Dane pochodzące z sekwencjonowania genu *ATP7B* dla ponad 1000 próbek sugerują, że dotyczy ona 1 na 7026 osób. Założenie tak dużej częstości zachorowań wskazywałoby na istnienie dużej liczby niezdiagnozowanych osób. Można to tłumaczyć różnym stopniem penetracji genu oraz wpływem zarówno mutacji, jak i czynników środowiskowych na moment pojawienia się objawów klinicznych choroby, różny u poszczególnych chorych. [Roberts 2018]

Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie przygotowanym przez AOTMiT, dotyczącym wydawania zgód na import docelowy produktów leczniczych zawierających trientynę, polska populacja osób ze zdiagnozowaną chorobą Wilsona wynosi około 1000 chorych, co roku stwierdzanych jest około 20-30 nowych zachorowań. 1% populacji chorych to osoby nietolerujące D-penicylaminy, czyli kwalifikujące się do terapii trientyną. [Raport AOTMiT]

[REDACTED]

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Postawienie diagnozy o chorobie Wilsona wiąże się z koniecznością wdrożenia leczenia docelowego oraz terapii wspomagających do których zalicza się:

- dietę ubogą w miedź;
- monitorowanie nadciśnienia wrotnego;

- monitorowanie objawów neurologicznych;
- monitorowanie objawów psychiatrycznych [Schilsky 2017].

Leczenie choroby Wilsona jest dożywotnie, a ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii przekłada się na stan chorego. Zaprzeszanie leczenia skutkuje szybkim postępem choroby, rozwinięciem się marskości wątroby oraz nasileniem zaburzeń neurologicznych i psychicznych, prowadząc do zagrażających życiu powikłań a nawet śmierci. Zakończenie terapii możliwe jest jedynie w przypadku przeszczepienia wątroby. [Mura 2017]

Wśród zaburzeń psychicznych najczęściej wymienia się:

- zaburzenia osobowości;
- zaburzenia zachowania takie jak agresja, uzależnienia, trudności szkolne i zawodowe;
- zaburzenia afektu, m.in. drażliwość, labilność emocjonalną, zaburzenia afektywne pod postacią depresji czy manii. [Tarnacka 2008].

Wyniki oceniające jakość życia oraz czynniki psychospołeczne są gorsze u osób cierpiących na chorobę Wilsona niż w populacji ogólnej i są związane zarówno z niepełnosprawnością neurologiczną, znacznym pogorszeniem stanu zdrowia, jak i zaburzeniami psychicznymi towarzyszącymi tej chorobie. [Mura 2017]

Śmiertelność w subpopulacji bezobjawowej osób z chorobą Wilsona jest zbliżona do wartości charakteryzującej populację ogólną. Wśród chorych z objawami choroby – niezależnie od zaawansowania choroby i typu jej manifestacji – śmiertelność jest zauważalnie wyższa niż wśród zdrowych osób [Członkowska 2019]. Brak diagnozy choroby Wilsona, a co za tym idzie brak odpowiedniego leczenia prowadzi do postępującego nieodwracalnego uszkodzenia układu neurologicznego oraz innych układów organizmu. [Pfeiffer 2016]

Jako, że jednym z zasadniczych czynników decydujących o powodzeniu leczenia jest ściśle stosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących częstotliwości przyjmowania leków, istotne jest jak najlepsze dopasowanie terapii do stylu życia chorego i zadbanie o jak najmniejszą jej uciążliwość. Warunki te mają szczególne znaczenie dla dzieci oraz ich rodziców i młodzieży chorych na chorobę Wilsona. Należy mieć na uwadze, że choroba Wilsona jest schorzeniem zagrażającym życiu, nieuleczalnym i wymagającym dożywotniego leczenia. Z tego powodu produkt leczniczy Cuprior® charakteryzujący się lepszą niż dichlorowodorek trientyny biodostępnością, formułą farmaceutyczną nie wymagającą przechowywania w warunkach chłodniczych oraz postacią nie kapsułki, a pokrytej filmem, podzielnej – a więc umożliwiającej

bardziej precyzyjne dawkowanie i łatwiejszej do połknięcia – tabletki wydaje się być optymalnym wyborem dla chorych zmuszonych do przestrzegania reżimu leczenia choroby Wilsona.

3.8. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu choroby Wilsona przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 3.8.1), w którym przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.8.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Wilsona

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia choroby Wilsona. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu choroby Wilsona. W celu przedstawienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane po 2005 roku.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
ESPGHAN	2018	Diagnostyka, leczenie i monitorowanie choroby Wilsona u dzieci
INASL	2018	Praktyka kliniczna w leczeniu choroby Wilsona
EASL	2012	Diagnostyka i leczenie choroby Wilsona
AASLD	2008	Diagnostyka i leczenie choroby Wilsona

We wszystkich odnalezionych wytycznych (ESPGHAN 2018, INASL 2018, EASL 2012, AASLD 2008) standardowo zaleca się stosowanie terapii trientyną w leczeniu choroby Wilsona u chorych, którzy rozwinęli nietolerancję na D-penicylaminę oraz w terapii początkowej (ESPGHAN 2018, INASL 2018, EASL 2012). Bez względu na to, jak dobrze czuje się chory, leczenie nigdy nie powinno być przerywane na czas nieokreślony. U chorych, którzy całkowicie

przerywają leczenie, istnieje ryzyko rozwoju niepoddającej się leczeniu farmakologicznemu marskości wątroby (AASLD 2008). Terapia trientyną powinna trwać całe życie lub do momentu przeszczepienia wątroby (AASLD 2008, INASL 2018). Autorzy wytycznych AASLD 2008 oraz EASL 2012 wykazują, że trientyna może być lepiej tolerowana przez chorych niż D-penicylamina.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia choroby Wilsona

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
ESPGHAN 2018	Czynnik chelatujący (D-penicylamina /trientyna)	<p>Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do stanu klinicznego chorego, określonego rodzajem i ciężkością zajęcia narządu. Hepatolodzy pediatryczni różnią się podejściem do opieki nad dziećmi z chorobą Wilsona. U dzieci bez objawów lub z łagodnymi objawami ze strony wątroby wszystkie dostępne metody leczenia okazały się skuteczne. U chorych objawowych obecne wytyczne zalecają stosowanie środków chelatujących (D-penicillaminy, trientyny) jako terapii pierwszego rzutu.</p> <p>D-penicylamina jest preferowaną, standardową terapią w chorobie Wilsona.</p> <p>Dawka początkowa D-penicylaminy u dzieci wynosi 150-300 mg/dobę, zwiększana jest stopniowo raz na tydzień aż do osiągnięcia 20 mg/kg/dobę. Lek podawany jest w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>W przypadku młodych dorosłych zalecana dawka D-penicylaminy wynosi 1000 mg (maksymalnie 1500 mg) podawane w dwóch lub czterech podzielonych dawkach.</p> <p>Dawka podtrzymująca u dzieci wynosi 10-20 mg/kg/dobę do 750-1000 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych.</p> <p>D-penicylaminę zaleca się podawać 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.</p> <p>Ze względu na brak dowodów na to, że u chorych stosujących D-penicylaminę występuje niedobór pirydoksyny jej suplementacja pozostaje kwestią indywidualną.</p> <p>Wystąpienie działań niepożądanych związanych z D-penicylaminą powinno prowadzić do zmiany leczenia na sole trientyny lub cynku, zależnie od nasilenia objawów ze strony wątroby [2B (100%)].</p> <p>Dzieci z niewyrównaną marskością wątroby powinny być leczone środkami chelatującym lub kombinacją soli cynku i środka chelatującego, co może zapobiec konieczności przeszczepienia wątroby. Należy monitorować wskaźnik Kinga w celu oceny progностycznej i możliwości podjęcia szybkiej decyzji w sprawie przeszczepienia [2B (96%)].</p>	<p>Cuprenil Wskazanie: choroba Wilsona Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Dichlorowodorek trientyny Wskazanie: choroba Wilsona Finansowanie w ramach importu docelowego</p>

Organizacja i rok wydania wtycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Początkowo trientyna była stosowana jako lek drugiej linii, w przypadku nietolerancji D-penicylaminy. Obecnie ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa trientyny jest ona coraz częściej jako terapia I linii.</p> <p>Dawka początkowa trientyny u dzieci wynosi 20 mg/kg/dobę, a w przypadku młodych dorosłych 1000 mg (maksymalnie 1500 mg) podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Dawka podtrzymująca trientyny u dzieci wynosi 900-1500 mg/dobę w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.</p> <p>Trientynę należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku.</p>	
<p>INASL 2018</p>		<p>D-penicylamina jest efektywnym środkiem chelatującym, jednak jej stosowanie często prowadzi do pojawienia się działań niepożądanych [1A].</p> <p>U chorych z objawami hepatologicznymi należy stosować środek chelatujący. Preferowana jest D-penicylamina ze względu na łatwą dostępność, koszt i skuteczność [1B].</p> <p>Chorzy bezobjawowi, osoby z chorobą wątroby przyjmujący leczenie podtrzymujące lub objawowi z neurologiczną postacią choroby Wilsona mogą być leczeni cynkiem lub preparatami chelatującymi [1A].</p> <p>Terapia trwa przez całe życie lub do momentu przeszczepienia wątroby [1A].</p> <p>Dawka D-penicylaminy u dorosłych mieści się w zakresie 750-1500 mg/dobę, u dzieci wynosi 20 mg/kg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, przyjmowanych poza porami posiłków.</p> <p>W przypadku neurologicznej postaci choroby Wilsona dawkowanie D-penicylaminy zaczyna się od najniższej możliwej dawki, ponieważ lek może nasilać objawy choroby, np. od dawki 250 mg co drugi dzień. Dawkowanie jest zwiększane o 250 mg co 2-3 tygodnie lub co miesiąc, do momentu uzyskania maksymalnej dawki wynoszącej 1000-1500 mg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Zwiększaniu dawki leku powinno towarzyszyć monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych.</p> <p>Nie należy spożywać posiłku 1 godzinę przed i 2 godziny po przyjęciu D-penicylaminy, ponieważ żywność zmniejsza wchłanianie leku.</p> <p>Podczas leczenia D-penicylaminą zaleca się suplementację witaminy B6 w dawce 20-40 mg u dzieci, kobiet w ciąży, u chorych niedożywionych oraz u osób z chorobami współistniejącymi.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Trientyna tradycyjnie jest stosowana u chorych, u których występuje nietolerancja D-penicylaminy, jednakże ostatnie badania wskazują, że może być również stosowana jako lek pierwszej linii.</p> <p>Dawkowanie w przypadku dorosłych wynosi 750-1500 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych, przyjmowanych poza porami posiłków.</p> <p>U dzieci dawka wynosi 20 mg/kg/dobę w trzech dawkach podzielonych, przyjmowanych na czczo.</p> <p>Ze względu na fakt, że w początkowych etapach leczenia trientyna może powodować nasilenie objawów neurologicznych choroby Wilsona, leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek leku, zwiększając dawkowanie powoli.</p> <p>Zaleca się monitorowanie poziomu żelaza u chorych przyjmujących trientynę.</p> <p>Leczenie choroby Wilsona należy kontynuować wybranym czynnikiem chelatującym w czasie ciąży, zaleca się zmniejszenie dawki chelatora na późniejszym etapie ciąży.[2B]</p> <p>Sugeruje się, że chelatory są lepszym wyborem jako leki pierwszej linii niż cynk u chorych na chorobę Wilsona z objawami hepatologicznymi.</p>	
EASL 2012		<p>Początkowe leczenie chorych objawowych powinno obejmować środek chelatujący (D-penicylaminę lub trientynę). Trientyna może być lepiej tolerowana przez chorych.</p> <p>Leczenie chorych bezobjawowych lub z manifestacją objawów neurologicznych na etapie leczenia podtrzymującego można prowadzić za pomocą środka chelatującego [GRADE II-1, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]</p> <p>Dawka podtrzymująca D-penicylaminy wynosi zwykle 750-1500 mg/dobę i jest podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Dawkowanie u dzieci wynosi 20 mg/kg/dobę, po zaokrągleniu do dawki najbardziej zbliżonej do 250 mg i podawane w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>D-penicylaminę najlepiej podawać 1 godzinę przed posiłkiem, ponieważ żywność hamuje jej wchłanianie.</p> <p>Ponieważ D-penicylamina wchodzi w interakcję z pirydoksyną, należy zapewnić choremu jej dodatkową suplementację (25-50 mg/dobę).</p> <p>U chorych z neurologiczną chorobą Wilsona poprawa objawów jest wolniejsza i można ją zaobserwować nawet po trzech latach. Zgłaszano pogorszenie objawów</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>neurologicznych u 10–50% chorych leczonych D-penicylaminą w początkowej fazie leczenia.</p> <p>Tolerancję na D-penicylaminę można zwiększyć, zaczynając od dawek przyrostowych, 125-250 mg/dobę zwiększanych o 250 mg co 4-7 dni do maksymalnie 1000-1500 mg/dobę w 2-4 dawkach podzielonych. Podawanie dawek 1500 mg (lub większych) dziennie może prowadzić do szybkiego i często nieodwracalnego pogorszenia stanu neurologicznego. Szybkie ponowne włączenie leczenia u chorych, którzy przerwali terapię na dłużej, może również wywołać nieodwracalne zmiany neurologiczne.</p> <p>Trientyna jest skuteczna w leczeniu choroby Wilsona. Wskazana jest u chorych, którzy nie tolerują D-penicylaminy. Wykazano również skuteczność jej stosowania w ramach terapii początkowej, także u chorych z niewyrównaną chorobą wątroby. Działania niepożądane wywołane stosowaniem D-penicylaminy ustępują po zastąpieniu jej trientyną i nie nawracają podczas długotrwałego leczenia trientyną.</p> <p>Typowe dawkowanie trientyny to 900-2700 mg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych oraz 900-1500 mg/dobę w terapii podtrzymującej.</p> <p>U dzieci nie ustalono dawki zależnej od masy ciała, ale ogólnie stosowana dawka to 20 mg/kg/dobę, po zaokrągleniu do dawki najbardziej zbliżonej do 250 mg, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Trientynę powinno podawać się 1 godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku.</p> <p>Zgłaszano pogorszenie objawów neurologicznych po rozpoczęciu leczenia trientyną, ale występuje ono rzadziej niż w przypadku D-penicylaminy.</p> <p>Leczenie choroby Wilsona należy kontynuować w czasie ciąży, ale zaleca się zmniejszenie dawki D-penicylaminy i trientyny.</p> <p>Leczenie trwa przez całe życie i nie należy go przerywać, chyba że zostanie przeprowadzone przeszczepienie wątroby [GRADE II-1, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]</p>	
AASLD 2008		<p>Początkowe leczenie chorych z objawami choroby powinno obejmować środek chelatujący (D-penicylaminę lub trientynę). Trientyna może być lepiej tolerowana przez chorych (klasa I, poziom B).</p> <p>W przypadku chorych bezobjawowych lub presymptomatycznych zidentyfikowanych w badaniu przesiewowym leczenie czynnikiem chelatującym, takim jak D-penicylamina lub cynkiem skutecznie zapobiega objawom chorobowym lub jej</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>progresji. Leczenie chorych bezobjawowych lub będących w trakcie leczenia podtrzymującego można przeprowadzić za pomocą środka chelatującego lub cynku. Trientyna może być lepiej tolerowana (klasa I, poziom B)</p> <p>Maksymalna dawka to 20 mg/kg/dobę, można ją zmniejszyć o 25%, gdy stan kliniczny chorego jest stabilny.</p> <p>Tolerancję na penicylaminę można zwiększyć zaczynając leczenie od dawek 250-500 mg/dobę, zwiększanych o 250 mg co 4-7 dni, do maksymalnie 1000-1500 mg/dobę w dwóch do czterech dawkach podzielonych. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 750-1000 mg/dobę podawanych w dwóch dawkach podzielonych.</p> <p>Dawka D-penicylaminy u dzieci wynosi 20 mg/kg/dobę, po zaokrągleniu do ilości najbardziej zbliżonej do 250 mg i powinna być podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Należy zmniejszyć dawkę leku podczas ciąży oraz przed operacjami, w celu przyspieszenia gojenia się ran.</p> <p>D-penicylaminę najlepiej podawać 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, ponieważ jedzenie hamuje jej wchłanianie.</p> <p>W przypadku wystąpienia nadwrażliwości na lek należy natychmiast przerwać stosowanie D-penicylaminy.</p> <p>Trientyna jest skuteczna w leczeniu choroby Wilsona i jest wskazana szczególnie u chorych, którzy nie tolerują D-penicylaminy lub u których występują cechy kliniczne wskazujące na jej potencjalną nietolerancję (w wywiadzie choroba nerek, splenomegalia zastoinowa będąca przyczyną małopłytkowości o ciężkim nasileniu lub skłonność do chorób autoimmunologicznych).</p> <p>Typowe dawki trientyny wynoszą 750-1500 mg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym stosuje się dawki 750 lub 1000 mg.</p> <p>U dzieci nie ustalono dawki zależnej od masy ciała, ale ogólnie stosowana dawka trientyny to 20 mg/kg/dobę, po zaokrągleniu w dawce najbardziej zbliżonej do 250 mg, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Trientynę należy podawać 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, ponieważ żywność hamuje jej wchłanianie.</p> <p>Leczenie choroby Wilsona należy kontynuować w czasie ciąży, ale zaleca się zmniejszenie dawki D-penicylaminy i trientyny.(klasa I, poziom C).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Leczenie trwa przez całe życie i nie należy go przerywać, chyba że wykonano przeszczepienie wątroby (klasa I, poziom B).</p>	
<p>ESPGHAN 2018</p>	<p>Cynk</p>	<p>Cynk jest coraz częściej stosowany jako terapia pierwszego rzutu w przypadku dzieci bez typowych objawów choroby Wilsona oraz w terapii podtrzymującej po zredukowaniu poziomu miedzi w organizmie po zastosowaniu chelatorów. Stosowanie cynku w ramach monoterapii u chorych z chorobą wątroby, u których występują objawy pozostaje kwestią dyskusyjną.</p> <p>Rekomendowana dawka to 25 mg dwa razy dziennie pierwiastkowego cynku u dzieci poniżej 5 r.ż., 75 mg/dobę (gdy masa ciała wynosi <50 kg) lub 150 mg/dobę (gdy masa ciała wynosi >50 kg) w trzech podzielonych dawkach u dzieci w wieku powyżej 5 lat.</p> <p>Dawkowanie octanu cynku oraz siarczanu cynku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 16 lat i masa ciała > 50 kg: 150 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych; • wiek 6–16 lat i masa ciała < 50 kg: 75 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych; • u dzieci młodszych niż 6 lat: 50 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. <p>Cynk nie powinien być przyjmowany z pokarmem ze względu na pokarmu na absorpcję leku.</p>	<p>Zincteral</p> <p>Wskazanie:</p> <p>profilaktyka i leczenie niedoborów cynku spowodowanych nieprawidłowym odżywianiem, zaburzeniami wchłaniania oraz innymi stanami, które zaburzają przyswajanie cynku lub zwiększają jego utratę;</p> <p>wspomagająco w chorobie Wilsona (szczególnie u pacjentów nietolerujących panicylaminy);</p> <p>niedobory cynku z innych przyczyn.</p> <p>Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>INASL 2018</p>		<p>Cynk jest stosowany jako terapia pierwszego rzutu w przypadku osób bez typowych objawów choroby lub u chorych z objawami neurologicznymi choroby Wilsona, oraz w długoterminowej terapii podtrzymującej po osiągnięciu redukcji stężenia miedzi w organizmie z pomocą chelatorów.</p> <p>Sugeruje się, że chelatory są lepszym wyborem jako leki pierwszej linii niż cynk u chorych na chorobę Wilsona z objawami hepatologicznymi.</p> <p>Bezobjawowe rodzeństwo osób chorych, u którego zdiagnozowano chorobę Wilsona za pomocą testów biochemicznych lub genetycznych, należy leczyć w celu zapobiegania rozwinięcia się objawów choroby. U osób tych wybiera się leczenie przy pomocy cynku. Jeśli u noworodka rozpoznano chorobę Wilsona na podstawie testów genetycznych, nie jest jasne kiedy należy rozpocząć leczenie. Ze względu na ryzyko</p>	<p>Wilzin</p> <p>Wskazanie: choroba Wilsona</p> <p>Poziom odpłatności: 100%¹</p>

¹ Produkt leczniczy Wilzin 6.02.2020 r. uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację [RP Wilzin]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>wystąpienia niedoborów miedzi w organizmie prawdopodobnie nie należy go rozpoczynać w pierwszym roku życia dziecka. Sugeruje się, że ponieważ obraz kliniczny choroby Wilsona występuje rzadko u dzieci w wieku poniżej 3 lat, leczenie cynkiem można rozpocząć po ukończeniu przez chorego 2 lat.</p> <p>Pomimo tego, że wszystkie trzy sole cynku (siarczan, octan, glukonian) są skuteczne, preferowany jest octan ze względu na niższą częstość występowania działań niepożądanych ze strony żołądka.</p> <p>Dawka stosowana u dorosłych to 150 mg/dobę pierwiastkowego cynku przyjmowanego w trzech podzielonych dawkach, natomiast u dzieci oraz chorych ważących poniżej 50 kg dawka wynosi 75 mg/dobę.</p> <p>Cynk powinien być przyjmowany poza godzinami posiłków, aby zapewnić jego lepsze wchłanianie.</p> <p>Leczenie przez całe życie jest konieczne, chyba że przeprowadzono przeszczepienie wątroby [1A].</p>	
EASL 2012		<p>W leczeniu wykorzystuje się różne sole cynku (siarczan, octan, glukonian).</p> <p>Rekomendowana dawka to 150 mg pierwiastkowego cynku/dobę (dla dzieci poniżej 50 kg masy ciała dawka powinna wynosić 75 mg) podawanego w trzech podzielonych dawkach, 30 minut przed posiłkiem.</p> <p>W przypadku terapii skojarzonej z chelatorami, w celu uniknięcia zneutralizowania działania cynku przez chelatory, powinny być one podawane w innym czasie niż cynk.</p> <p>Zastosowana sól cynku nie ma znaczenia pod względem skuteczności, ale może wpływać na tolerancję leczenia.</p> <p>Przyjmowanie posiłków wraz z cynkiem wpływa negatywnie na jego wchłanianie.</p> <p>Cynk może odgrywać rolę jako leczenie pierwszej linii u chorych z objawami neurologicznymi choroby Wilsona.</p> <p>Cynk jest prawdopodobnie mniej skuteczny niż czynniki chelatujące w leczeniu choroby Wilsona, chociaż dane na ten temat są ograniczone.</p> <p>Leczenie chorych bezobjawowych lub prezentujących postać neurologiczną choroby podczas leczenia podtrzymującego można przeprowadzić za pomocą cynku [GRADE II-1, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
AASLD 2008		<p>Cynk obecnie jest zarezerwowany dla leczenia podtrzymującego, był jednak stosowany jako leczenie pierwszego rzutu, najczęściej u chorych przed wystąpieniem objawów lub bezobjawowych. Wydaje się być równie skuteczny jak D-penicylamina, ale znacznie lepiej tolerowany.</p> <p>Dawkowanie określa się w miligramach pierwiastkowego cynku.</p> <p>W przypadku większych dzieci i dorosłych podaje się 150 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych.</p> <p>Standardowa dawka u dorosłych wynosi 50 mg pierwiastkowego cynku podawana trzy razy dziennie, minimalna dawka u dorosłych wynosi 50 mg pierwiastkowego cynku podawana dwa razy dziennie</p> <p>Nie ma potrzeby zmniejszania dawki w przypadku operacji lub ciąży.</p> <p>Zastosowana sól cynku nie ma znaczenia pod względem skuteczności, ale może wpływać na tolerancję leczenia. Octan może powodować najmniejsze zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a glukonian może być bardziej tolerowany niż siarczan.</p> <p>W przypadku mniejszych dzieci o masie ciała poniżej 50 kg dawka wynosi 75 mg/dobę w trzech podzielonych dawkach. Dla dzieci poniżej 5 roku życia dawkowanie nie jest dobrze określone.</p> <p>Przyjmowanie cynku z posiłkami zakłóca wchłanianie cynku i obniża skuteczność leczenia. Można zastosować dostosowanie dawki do diety, aby zrekompensować ten efekt, w przypadkach, gdy przyjmowanie cynku w porze posiłków zwiększa stosowanie się chorego do zaleceń.</p> <p>Cynk może być stosowany u chorych bez typowych objawów choroby lub u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące.(klasa I, poziom B).</p> <p>Leczenie trwa przez całe życie i nie należy go przerywać, chyba że wykonano przeszczepienie wątroby (klasa I, poziom B).</p>	
INASL 2018	Tetratiomolibdenian amonu	<p>Stosowana dawka to 20 mg trzy razy na dobę z posiłkami lub 20 mg trzy razy na dobę między posiłkami.</p> <p>Leczenie tetratiomolibdenianem amonu nie jest dostępne komercyjnie w Indiach i w wielu innych krajach.</p>	Terapia eksperymentalna, nie jest dostępna komercyjnie

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
EASL 2012		Stanowi terapię eksperymentalną, nie jest dostępny komercyjnie.	
AASLD 2008		Tetramolibdenian amonu pozostaje terapią eksperymentalną w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Kanadzie. Nie jest komercyjnie dostępny. Autorzy wytycznych wskazują na użyteczność tej substancji w leczeniu choroby Wilsona, ponieważ nie powoduje pogorszenia objawów neurologicznych.	
ESPGHAN 2018	Przeszczepienie wątroby	Wskazania do przeszczepienia wątroby u dzieci chorych na chorobę Wilsona są rzadkie, i obejmują chorych z ostrą niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności wątroby postępującymi do niewydolności wątroby, pomimo leczenia farmakologicznego. Ponieważ przeszczepienie wątroby koryguje defekt enzymatyczny, środki chelatujące lub leczenie cynkiem nie są już wymagane [1A (96%)]. Dzieci z niewyrównaną marskością wątroby powinny być leczone środkiem chelatującym lub kombinacją soli cynku i środka chelatującego, co może wykluczać konieczność przeszczepienia wątroby. Należy monitorować wskaźnik Kinga w celu oceny prognostycznej i podjęcia szybkiej decyzji w sprawie przeszczepienia wątroby [2B (96%)]. Uzyskanie 11 punktów i więcej powinno skutkować pilnym wpisaniem na listę oczekujących na przeszczepienie wątroby (tabela 6).	Finansowane w ramach wykazu świadczeń wysokospecjalistycznych
INASL 2018		Przeszczepienie wątroby jest wskazane u chorych z objawami piorunującej niewydolności wątroby z encefalopatią wątrobową lub z przełomami hemolitycznymi. Przeszczepienie wątroby od dawcy żyjącego – rodzeństwa będącego heterozygotą jest skuteczne i bezpieczne zarówno dla dawcy, jak i biorcy.[1B] Zabieg ten nie jest wskazany w izolowanej neurologicznej postaci choroby Wilsona o ciężkim nasileniu. W przypadku zajęcia wątroby w tej postaci choroby decyzja o przeszczepieniu powinna być zindywidualizowana, ponieważ znacząca choroba neurologiczna może być predyktorem niepomyślnego przebiegu zabiegu przeszczepienia.[1B] Terapia farmakologiczna trwa przez całe życie i nie należy jej przerywać, chyba że wykonano przeszczepienie wątroby.[1A]	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
EASL 2012		<p>U chorych z ostrą niewydolnością wątroby wywołanej chorobą Wilsona powinno wykonać się przeszczepienie wątroby, gdy zmodyfikowany indeks Kinga wynosi 11 lub więcej.[GRADE II-2, B, 1 AASLD klasa I, poziom B].</p> <p>Chorzy z niewyrównaną marskością wątroby, którzy nie odpowiadają na leczenie chelatorami, powinni niezwłocznie zostać poddani ocenie pod kątem wykonania przeszczepienia wątroby.[GRADE II-2, B, 1 AASLD klasa I, poziom B]</p> <p>Przeszczepienie od żywego dawcy (gdzie dawcą jest obowiązkowa heterozygota) jest wykonalny i daje doskonałe wyniki. Przeżycie jest zadowalające i wydaje się być lepsze u chorych po przeszczepieniu z powodu przewlekłej zaawansowanej choroby wątroby niż u chorych z ostrą niewydolnością wątroby.</p>	
AASLD 2008		<p>Chorzy z ostrą niewydolnością wątroby z powodu choroby Wilsona powinni zostać niezwłocznie skierowani na leczenie i poddani przeszczepieniu wątroby (klasa I, poziom B).</p> <p>Chorych z niewyrównaną marskością wątroby niereagującą na leczenie chelatorami należy niezwłocznie ocenić pod kątem możliwości przeszczepienia wątroby (klasa I, poziom B).</p> <p>Istnieją mniej określone wskazania do przeszczepienia wątroby u chorych w odniesieniu do choroby neurologicznej o ciężkim nasileniu.</p> <p>Przeszczepienie wątroby nie jest zalecane jako podstawowe leczenie neurologicznej postaci choroby Wilsona, ponieważ u większości chorych choroba stan wątroby stabilizuje się przez zastosowanie leczenia farmakologicznego, a skutki wykonanego zabiegu chirurgicznego nie zawsze są korzystne.</p>	
Leczenie wspomagające			
ESPGHAN 2018	Dieta	<p>W przypadku leczenia cynkiem nie wskazane jest stosowanie diety ubogiej w miedź, ponieważ cynk blokuje wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego.</p> <p>W przypadku terapii chelatorami zaleca się ograniczenie w diecie żywności bogatej w miedź do czasu ustąpienia objawów i normalizacji enzymów wątrobowych [2C (82%)].</p>	n/d
INASL 2018		<p>Zaleca się unikać spożywania pokarmów i wody o wysokim stężeniu miedzi, szczególnie w pierwszym roku terapii.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		Istnieją słabe dowody na skuteczność ograniczania miedzi w diecie. W krajach rozwijających się zalecenie to jest trudne do wprowadzenia w życie, szczególnie u wegetarian, ponieważ wysiłki zmierzające do ograniczenia Cu w diecie do ilości <2 mg/dobę powodują niezmiennie zmniejszenie ilości przyjmowanego białka do 1-1,5 g/kg/dobę.	
EASL 2012		Chorzy powinni unikać spożywania pokarmów i wody o wysokim stężeniu miedzi, szczególnie w roku leczenia [KLASA II-3, B, 2 AASLD klasa I, poziom C]	
AASLD 2008		<p>Chorzy powinni unikać spożywania pokarmów i wody o wysokim stężeniu miedzi, szczególnie w pierwszym roku terapii. [(klasa 1, poziom C).</p> <p>Dieta uboga w miedź może opóźnić początek choroby i pomagać kontrolować jej postęp, ale nie jest zalecana jako jedyna terapia.</p> <p>Konsultacje z dietetykiem są zalecane w przypadku wegetarian.</p> <p>Woda ze studni lub woda doprowadzana do gospodarstwa domowego rurami miedzianymi powinna być sprawdzana pod kątem zawartości miedzi, ale ogólnie woda z miejskiej sieci wodociągowej nie musi być monitorowana pod kątem zawartości miedzi.</p> <p>Gdy poziom miedzi jest wysoki, można zastosować system oczyszczający wodę. W przypadku miedzianych rur należy oczyścić system ze stojącej wody przed użyciem jej do gotowania lub spożycia.</p> <p>Nie należy używać miedzianych pojemników lub naczyń kuchennych do przechowywania lub przygotowywania żywności lub napojów.</p>	
EASL 2012 AASLD 2008	Antyoksydanty	<p>Przeciwutleniacze (głównie witamina E) mogą odgrywać rolę jako leczenie wspomagające.</p> <p>Stwierdzono niski poziom witaminy E w surowicy i wątrobie u chorych na chorobę Wilsona. Po uwzględnieniu w schemacie terapii witaminy E, zaobserwowano sporadyczne złagodzenie objawów choroby. W innym badaniu nie wykazano korelacji pomiędzy niedoborem przeciwutleniaczy a objawami podmiotowymi.</p>	<p>Tokovit E, Vitagal Witamina E, Vitaminum E Hasco, Vitaminum E Medana, Vitaminum E Omega Pharma</p> <p>Wskazanie: leczenie i zapobieganie stanom niedoboru witaminy E</p> <p>Poziom odpłatności: 100%</p>

Źródło: opracowanie własne

ESPGHAN 2018

System GRADE:

Siła rekomendacji

A – wysoka jakość dowodów

B – umiarkowana jakość dowodów

C – niska jakość dowodów

1 – silna rekomendacja

2 – słaba rekomendacja

INASL 2018

System GRADE:

Siła rekomendacji

A – wysoka jakość dowodów

B – umiarkowana jakość dowodów

C – niska jakość dowodów

1 – silna rekomendacja

2 – słaba rekomendacja

EASL 2012

System GRADE:

Siła rekomendacji

A – wysoka jakość dowodów

B – umiarkowana jakość dowodów

C – niska jakość dowodów

1 – silna rekomendacja

2 – słaba rekomendacja

System AASLD:

Jakość rekomendacji:

Klasa I - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystna, użyteczna i skuteczna

Klasa II - Warunki, dla których istnieją sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia

Klasa IIa - Ciężar dowodów / opinii przemawia na korzyść przydatności / skuteczności

Klasa IIb - Przydatność / skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów / opinii

Klasa III - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że ocena / procedura / leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne / skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe

Poziom dowodów:

A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz

B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych

C - Tylko zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki

AASLD 2008

Jakość rekomendacji:

Klasa I - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystna, użyteczna i skuteczna

Klasa II - Warunki, dla których istnieją sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia

Klasa IIa - Ciężar dowodów / opinii przemawia na korzyść przydatności / skuteczności

Klasa IIb - Przydatność / skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów / opinii

Klasa III - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że ocena / procedura / leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne / skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe

Poziom dowodów:

A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz

B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych

C - Tylko zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki

3.8.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji wydanych dla populacji obejmującej dorosłych, młodzież i dzieci w wieku ≥5 lat chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą. Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowanie opcji terapeutycznych w ogólnym wskazaniu „leczenie choroby Wilsona”.

Odnalezione rekomendacje dotyczyły finansowania leków:

- Wilzin® (octan cynku);
- Syprine® (dichlorowodorek trientyny);
- Cuprenil® (penicylamina)

we wskazaniu: choroba Wilsona.

Wszystkie trzy rekomendacje były pozytywne. W przypadku leków Wilzin (octan cynku) i Syprine (dichlorowodorek trientyny) Prezes Agencji uznał za zasadne wydawanie zgód na refundację leków. [RP Wilzin, RP Syprine] Dla leku Cuprenil (penicylamina) Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie leku ze środków publicznych oraz sugerował kwalifikację leku do bezpłatnego wydawania pacjentowi i utworzenie odrębnej grupy limitowej. [RP Cuprenil]

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Octan cynku (Wilzin®)	Rekomendacja Prezesa 2020	Pozytywna	Chorzy chorobę Wilsona	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Wilzin (octan cynku) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Jako technologię alternatywną możliwą do zastosowania w chorobie Wilsona wybrano dostępny na polskim rynku lecz nierefundowany produkt leczniczy zawierający siarczan cynku.</p> <p>Warto jednak mieć na uwadze, że w przypadku nietolerancji siarczaniu cynku oraz penicylaminy, a więc prawdopodobnie najczęściej występującej sytuacji, w której będzie składany wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin, brak jest alternatywnych technologii możliwych do zastosowania u pacjentów z chorobą Wilsona.</p> <p>W ramach oceny skuteczności odnaleziono przegląd systematyczny oraz szereg badań jednoramiennych. Badania te w znacznej większości wskazują niższy poziom dobowego wydalania miedzi z moczem, od pierwszych miesięcy stosowania soli cynku u pacjentów z chorobą Wilsona. Dodatkowo odnotowywano spadki poziomu wolnej miedzi w surowicy. Powyższe spadki poziomów sugerują skuteczność wnioskowanej terapii, należy jednak mieć na uwadze, że są to obserwacyjne badania jednoramienne, zatem wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia jest dobrze tolerowana, a występujące działania niepożądane mają łagodny charakter.</p> <p>Odnaleziono wytyczne kliniczne wskazują, że początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować sole cynku, przy czym</p>

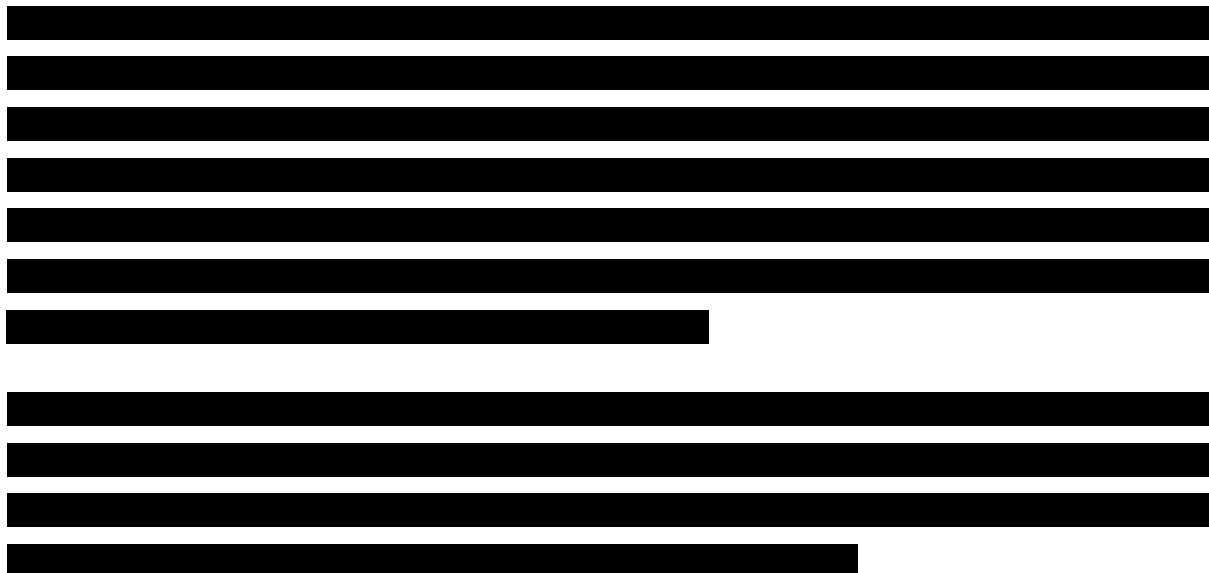
Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jedynie wytyczne ESPGHAN 2018 wskazują, że preferowane są octany cynku.</p> <p>Zgodnie z otrzymanymi danymi, produkt leczniczy Wilzin nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Warto wskazać, że koszt wnioskowanego produktu leczniczego za opakowanie jest kilkukrotnie wyższy od obecnie dostępnej, choć niefinansowanej ze środków publicznych, technologii lekowej w postaci siarczanu cynku.</p> <p>Roczne koszty brutto stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w oszacowanej populacji wynosiłyby od około 60 tys. zł do blisko 380 tys. zł. Należy mieć na uwadze, że przy jednakowych założeniach, stosowanie produktu leczniczego Zincteral (siarczan cynku) generuje koszty od około 1,5 tys. zł do około 9 tys. zł.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością.</p>
Dichlorowodorek trientyny (Syprine)	Rekomendacja Prezesa	Pozytywna	Chorzy na chorobę Wilsona	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: choroba Wilsona.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparli na badaniach Weiss 2013, Brewer 2008 i Brewer 2006 oraz na przeglądzie dokumentacji medycznej i literatury Taylor 2008. Uwzględnione badania porównywały trientynę z tetramolibdenianem amonu (Brewer 2006, Brewer 2008) oraz oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chelatorów D-penicylaminy i trientyny (Weiss 2013). Włączona publikacja Taylor 2008 oceniała skuteczność leczenia trientyną jako terapii chelatującej w populacji pediatrycznej, u której zdiagnozowano chorobę Wilsona. Mając jednak na względzie istotne ograniczenia wnioskowania w oparciu o wyniki porównania w badaniach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>randomizowanych (porównanie ocenianego leku z technologią uznawaną przez wytyczne za eksperymentalną i prawdopodobnie niestanowiącą polskiej praktyki klinicznej, stosowanie innego aktywnego leczenia mogącego wpływać na wyniki), za bardziej wiarygodne należy uznać wyniki pochodzące z Badania Weiss 2013.</p> <p>Wyniki badania Weiss 2013 wskazują, że środki chelatujące są skutecznymi terapiami dla większości pacjentów z chorobą Wilsona. D-penicylamina i trientyna dają porównywalne wyniki terapii, chociaż D-penicylamina miała wyższy wskaźnik częstości zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Badanie Brewer 2006 i jego kontynuacji Brewer 2008, wykazały, że zarówno pacjenci otrzymujący tetramolibdenian amonu, jak i trientynę odzyskiwali średnio 60% funkcji neurologicznych w przebiegu 2 lat terapii. Odnotowano także poprawę zdolności mowy u pacjentów, ale nie w takim samym stopniu jak regeneracja funkcji neurologicznych. Analiza profilu bezpieczeństwa w ww. badaniach wykazała, że terapia trientyną ma mniej skutków ubocznych w porównaniu z terapią tetramolibdenianem amonu w przypadku dawek zastosowanych w badaniu i 8 tygodniowej obserwacji.</p> <p>Natomiast z analizy Taylor 2008 wynika, trientyna jest głównie stosowana jako terapia drugiego rzutu, gdy występują poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem penicylaminy.</p> <p>Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują trientynę jako jedną z opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ekspertki wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Syprine w leczeniu choroby Wilsona. Zastosowanie trientyny jest zasadne w przypadku braku tolerancji penicylaminy, niskiej skuteczności leczenia preparatami cynku, a także w przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: tocząc, uszkodzenie nerek, zmiany skórne, przy początkowym leczeniu penicylaminą (do roku).</p> <p>Z uwagi na brak danych dotyczących liczebności populacji docelowej niemożliwe było oszacowanie wpływu na budżet rozpoczęcia wydawania zgód na refundację ocenianego produktu leczniczego.</p>
Penicylaminę (Cuprenil)	Rekomendacja Prezesa	Pozytywna	Chorzy na chorobę Wilsona	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cuprenil (penicylamina), tabletki powlekane, 250 g, 30 szt., 2 blistry po 15

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>szt., we wskazaniu choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cuprenil (penicylamina) we wskazaniu choroba Wilsona. Prezes sugeruje również kwalifikację leku do bezpłatnego wydawania pacjentowi oraz utworzenie odrębnej grupy limitowej.</p> <p>D-prnicylamina jest substancją powszechnie stosowaną i rekomendowaną przez ekspertów w terapii pacjentów z chorobą Wilsona, dla której nie istnieje leczenie przyczynowe. Wieloletnia praktyka kliniczna potwierdza skuteczność przedmiotowego leczenia.</p> <p>Choroba Wilsona jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem, w Polsce dotyczy ok. 700 pacjentów, przy czym objawia się często już w młodym wieku. Jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów.</p> <p>Brak leczenia choroby prowadzi do uszkodzenia wielonarządowego, którego konsekwencją są szybko postępujące zaburzenia neurologiczne i psychiczne, marskość wątroby i zniedołężnienie. Taki stan zdrowia pacjenta powoduje jego trwałe uzależnienie od opieki osób trzecich oraz rodzi konieczność długotrwałych hospitalizacji wiążących się z kosztownymi procedurami, a nawet z przeszczepem wątroby.</p> <p>Wdrożenie leczenia preparatem chelatującym miedź u pacjentów presymptomatycznych powoduje, że nie rozwijają się u nich zwykle kliniczne objawy choroby, zaś u pacjentów objawowych dochodzi do regresji objawów, co w istotny sposób poprawia jakość życia pacjentów i pozwala na utrzymanie przez nich sprawności. Wydaje się, że refundacja leczenia choroby Wilsona generowałaby znacznie mniejsze koszty w porównaniu z kosztami leczenia rozwiniętych powikłań przy braku terapii.</p> <p>Odnalezione dowody w postaci serii przypadków lub badań obserwacyjnych sugerują, że chorzy niepoddani terapii środkami chelatującymi przeżywają zwykle od 2 do 5 lat od momentu pojawienia się objawów choroby Wilsona, natomiast przeżycie pacjentów leczonych w ten sposób jest zbliżone lub identyczne do przeżycia populacji ogólnej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Aktualnie w Polsce z leków chelatujących będących lekami pierwszego rzutu u pacjentów z chorobą Wilsona dopuszczony do obrotu, ale nie refundowany, jest jedynie Cuprenil (penicylamina).</p> <p>Profil bezpieczeństwa dla terapii D-penicylaminą jest akceptowalny. Przed podjęciem leczenia, korzyść i ryzyko podawania D-penicylaminy są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.</p>

3.8.3. Praktyka kliniczna w Polsce



4. Interwencja – tetrachlorowodorek trientyny

Charakterystyka tetrachlorowodorku trientyny została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Cuprior®*.

Produkt leczniczy Cuprior® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 5 września 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma GMP-orphan SA.

Produkt leczniczy Cuprior® dostępny jest w postaci żółtych, podłużnych tabletek powlekanych o wymiarach 16 mm x 8 mm, z linią podziału po obu stronach. Każda tabletkę powlekana zawiera 150 mg trientyny w postaci trientyny tetrachlorowodorku. Opakowanie zawiera 72 tabletki powlekane [*ChPL Cuprior®*].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Cuprior®

Kod ATC ³	Kod ATC: A16AX12 (inne/różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm).
----------------------	--

³klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Działanie leku</p>	<p>Trientyna jest środkiem chelatującym miedź, którego zasadniczy mechanizm działania polega na eliminacji wchłoniętej miedzi z organizmu poprzez utworzenie trwałego kompleksu, który jest następnie eliminowany poprzez wydalanie z moczem. Trientyna może także chelatować miedź w układzie pokarmowym i w ten sposób hamować jej wchłanianie.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Cuprior® jest przeznaczony do leczenia choroby Wilsona u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawka początkowa odpowiada na ogół najmniejszej dawce z zakresu, a następnie dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej chorego.</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Cuprior® wynosi od 450 mg do 975 mg (3 do 6 ½ tabletki powlekanej) na dobę w 2 do 4 dawkach podzielonych.</p> <p>Zalecane dawki produktu leczniczego Cuprior® podano w mg trientyny-zasady (tzn. nie w mg tetrachlorowodoru trientyny).</p> <p><u>Szczególne grupy chorych:</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniem czynności nerek</i></p> <p>Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Cuprior® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek są ograniczone. Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku u tych pacjentów.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dawka początkowa dla dzieci i młodzieży jest niższa niż w przypadku osób dorosłych i zależy od wieku oraz masy ciała.</p> <p>W przypadku dzieci ≥ 5 lat, dawka wynosi na ogół od 225 mg do 600 mg na dobę (1 ½ do 4 tabletek powlekanych) w 2 do 4 dawkach podzielonych.</p> <p>Dla dzieci w wieku poniżej 5 lat nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trientyny. Ta postać farmaceutyczna nie jest odpowiednia do podawania dzieciom w wieku poniżej 5 lat.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Cuprior® przeznaczony jest do podania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać popijając wodą. W razie potrzeby tabletkę można podzielić na pół, aby umożliwić dokładniejsze dawkowanie lub ułatwić podawanie.</p> <p>Ważne jest, aby podawać produkt leczniczy Cuprior® na pusty żołądek, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku i w odstępie co najmniej godziny od innego produktu leczniczego, pokarmu lub mleka.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w ramach Programu Lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinien rozpoczynać jedynie lekarz specjalista mający doświadczenie w leczeniu choroby Wilsona.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany terapii u pacjenta z innego preparatu trientyny, ponieważ dawki podane w przeliczeniu na trientynę – zasadę, mogą nie odpowiadać dotychczasowym dawkom.</p>

	<p>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.</p> <p>Nie jest zalecane łączenie trientyny z cynkiem. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat ich jednoczesnego stosowania i nie można podać szczegółowych zaleceń odnośnie do dawkowania.</p> <p>Zgłaszano reakcje toczniopodobne u pacjentów leczonych wcześniej D-penicylaminą, u których następnie stosowano trientynę, nie można jednak ustalić, czy istnieje związek przyczynowy z trientyną.</p> <p>Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Cuprior® powinni pozostawać pod regularnym nadzorem lekarskim i należy ich obserwować pod względem odpowiedniego ograniczenia objawów i stężeń miedzi w celu zoptymalizowania dawki.</p> <p>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 uważne kontrolowanie w celu zoptymalizowania dawki lub modyfikacji leczenia w razie konieczności.</p> <p>Nadmierne stosowanie leku wiąże się z ryzykiem niedoboru miedzi. Należy monitorować chorych 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.</p> <p>Chorzy 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 chorych zalecane jest także uważne monitorowanie czynności nerek.</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Stwierdzono natomiast, że trientyna obniża stężenie żelaza w surowicy, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia jego wchłaniania, może więc być konieczne stosowanie suplementów żelaza. Z uwagi na to, że żelazo i trientyna mogą wzajemnie hamować swoje wchłanianie, suplementy żelaza należy przyjmować po upływie co najmniej dwóch godzin od podania trientyny. Dobrą praktyką jest również podawanie oddzielnie trientyny oraz środków zobojętniających kwasy zawierających wapń i magnez ze względu na zmianę skuteczności trientyny.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/metody zapobiegania ciąży</u></p> <p>Brak danych, czy trientyna ma wpływ na płodność u ludzi.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania trientyny u kobiet w okresie ciąży.</p> <p>Produkt leczniczy Cuprior® powinien być stosowany u kobiet w ciąży po starannym rozważeniu korzyści w porównaniu z ryzykiem leczenia u danej pacjentki. Czynniki, które należy uwzględnić, obejmują ryzyko związane z samą chorobą, ryzyko dostępnych terapii alternatywnych i ewentualne działania teratogenne trientyny.</p> <p>Ciążę należy ściśle monitorować w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości u płodu i oceny stężeń miedzi w surowicy matki przez cały okres ciąży w tym celu należy dostosować dawkę trientyny tak aby utrzymać stężenie miedzi w surowicy w prawidłowym zakresie.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak danych, czy trientyna przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: nudności (ICD-10: R11), poważna niedokrwistość z niedoboru żelaza (ICD-10: D50), ciężkie zapalenie okrężnicy (ICD-10: K59), zapalenie dwunastnicy (ICD-10: K29.8), wysypka</p>

	skóra (ICD-10: R21), świąd (ICD-10: L29), rumień (ICD-10: R21), pokrzywka (ICD-10: L50).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Cuprior® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD-10

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Cuprior®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tetrachlorowodoru trientyny

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania tetrachlorowodoru trientyny w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 5 lat, chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji

Lek	Organizacja	Rok wydania
Tetrachlorowodorek trientyny	HAS	2019
	SMC	2019

Obie odnalezione rekomendacje były pozytywne. W rekomendacji wydanej przez HAS podkreślono wysoką skuteczność kliniczną tetrachlorowodoru trientyny w leczeniu choroby Wilsona, zauważono jednak, że brak jest dowodów na jego wyższość nad dichlorowodorkiem trientyny [HAS 2019]. Rekomendacja wydana przez SMC opisuje tetrachlorowodorek trientyny jako alternatywę dla innych jej soli, podkreślając jednocześnie niższy koszt terapii produktem leczniczym Cuprior® w porównaniu do pozostałych preparatów trientyny [SMC 2019].

5. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy o refundacji* w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna

zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W wytycznych zagranicznych organizacji rekomenduje się leczenie chorych na chorobę Wilsona D-penicylaminą, a w przypadku jej nietolerancji – trientyną. [REDACTED]

[REDACTED] Trientyna dostępna jest w postaci dwóch soli – dichlorowodorku i tetrachlorowodorku trientyny, oceniany w niniejszym raporcie produkt leczniczy Cuprior® jest tetrachlorowodorkiem trientyny.

W leczeniu choroby Wilsona stosowane są także sole cynku, są one jednak rekomendowane dla chorych z postacią neurologiczną choroby lub jako terapia podtrzymująca po osiągnięciu redukcji stężenia miedzi z wykorzystaniem chelatorów, a więc dla subpopulacji chorych z chorobą Wilsona w dużej mierze rozłącznej od wnioskowanej. Z tego powodu nie rozważano soli cynku jako potencjalnego komparatora dla ocenianej interwencji.

Na podstawie informacji zawartych w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne oraz na podstawie wskazania dla produktu leczniczego Cuprior® określonego w ChPL, stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potencjalnym komparatorem dla tetrachlorowodorku trientyny w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą jest:

- ⊕ **dihydrochlorek trientyny**

5.1. Dichlorowodorek trientyny

Charakterystyka dichlorowodoru trientyny została przedstawiona w oparciu o ulotkę wydaną przez producenta produktu leczniczego Syprine®. [Syprine label]

Produkt leczniczy Syprine® został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych w grudniu 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Valeant Pharmaceuticals North America LLC.

Produkt leczniczy Syprine® dostępny jest w postaci jasnobrązowych, nieprzezroczystych kapsułek oznaczonych napisem SYPRINE z jednej strony oraz ATON 710 z drugiej. Kapsułka Syprine® zawiera 250 mg chlorowodoru trientyny. Opakowanie zawiera 100 kapsułek.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Syprine®

Kod ATC⁴	Kod ATC: brak danych*
Działanie leku	<p>Chlorowodorek trientyny to inaczej dichlorowodorek N, N'-bis (2-aminoetylo) - 1,2-etanodiaminy. Jest to krystaliczny higroskopijny proszek w kolorze od białego do jasnożółtego. Łatwo rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w metanolu, słabo rozpuszczalny w etanolu i nierozpuszczalny w chloroformie i eterze.</p> <p>Chlorowodorek trientyny jest związkiem chelatującym stosowanym do usuwania nadmiaru miedzi z organizmu.</p> <p>Produkt leczniczy Syprine® jest skutecznym czynnikiem wspomagającym wydalanie miedzi wraz z moczem u chorych z chorobą Wilsona.</p> <p>Dane dotyczące farmakokinetyki chlorowodoru trientyny nie są dostępne.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania leku są oparte na doświadczeniu klinicznym.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Syprine® jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie choroby Wilsona u chorych nietolerujących D-penicylaminy.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie</p> <p>Nie przeprowadzono systemowej oceny dawki i/lub odstępu między dawkami produktu leczniczego Syprine®. Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Syprine® wynosi 500-750 mg/dobę u pacjentów pediatrycznych i 750-1250 mg/dobę u pacjentów dorosłych, podawana w 2, 3 lub 4 razy dziennie w podzielonych dawkach.</p> <p>Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 2000 mg/dobę w przypadku dorosłych oraz 1500 mg/dobę u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub młodszych.</p> <p>Dzienna dawka produktu leczniczego Syprine® powinna być zwiększona tylko wtedy, gdy odpowiedź kliniczna nie jest odpowiednia lub stężenie wolnej</p>

⁴klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>miedzi w surowicy utrzymuje się powyżej 20 mcg/dl. Optymalna długotrwałą dawkę podtrzymującą należy ustalić w odstępach 6-12 miesięcy.</p> <p><u>Stosowanie u chorych w podeszłym wieku</u></p> <p>Brak wystarczających danych na temat ustalenia dawki produktu leczniczego Syprine® u chorych w podeszłym wieku. Zaleca się rozpoczęcie dawkowania od dolnej granicy zakresu dawkowania oraz obserwację chorych.</p> <p><u>Stosowanie w populacji pediatrycznej</u></p> <p>Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktu leczniczego Syprine® u dzieci i młodzieży.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Syprine® przeznaczony jest do podania doustnego.</p> <p>Ważne jest, aby Syprine® przyjmować na pusty żołądek, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku i co najmniej z godzinnym odstępem między innymi lekami, jedzeniem lub mlekiem. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać ani żuć.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Podczas stosowania produktu leczniczego Syprine® zasadniczo nie należy stosować mineralnych suplementów, ponieważ mogą one blokować wchłanianie leku. Jednakże u dzieci, miesiączkujących lub ciężarnych kobiet oraz w wyniku stosowania diety ubogiej w miedź może wystąpić niedobór żelaza. Suplementy uzupełniające jego poziom powinny być podawane w odstępach czasowych (2 godziny od podania Syprine®).</p> <p>Ze względu na możliwość kontaktowego zapalenia skóry, każde miejsce narażenia na zawartość kapsułki należy natychmiast umyć wodą. Przez pierwszy miesiąc leczenia chory powinien mierzyć temperaturę co noc i powinien zgłaszać wszelkie objawy, takie jak gorączka lub wykwity skórne.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Produkt leczniczy Syprine® należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu, należy zachować ostrożność podczas podawania Syprine®.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Syprine® karmiącym matkom.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Syprine® finansowany jest w ramach importu docelowego.</p>

*prawdopodobnie A16AX12 (inne/różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm).

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu wydanego przez producenta produktu leczniczego Syprine® [Syprine label] oraz [RP Syprine].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów w osoczu;
- zmienne farmakokinetyczne – AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, λ_z, C_{max}, T_{max} – 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.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniach oceniano:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Istotność kliniczna wymienionych powyżej punktów końcowych oraz trafność ich wskazania może być uzasadniona opinią Europejskiej Agencji Leków (EMA), która w dokumencie EPAR dla produktu medycznego Cuprior® potwierdziła zasadność ich wyboru [EMA 2017].

Ocena stężenia trientyny i jej metabolitów w osoczu oraz parametry farmakokinetyczne pozwalają na ocenę biodostępności analizowanych produktów leczniczych i wnioskowanie o równoważności terapeutycznej leków. Ocena objawów hepatologicznych, neurologicznych oraz ocena pierścienia Kaysera-Fleishera odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce choroby Wilsona oraz monitorowaniu stopnia kontroli choroby i skuteczności podjętego leczenia. [Członkowska 2018, Weiss 2013, Poujois 2018]

Ocena parametrów biologicznych dotyczących funkcjonowania wątroby i metabolizmu miedzi stosowane są do oceny stanu chorego i weryfikacji skuteczności leczenia. [AASLD 2008]

7. Rodzaj i jakość dowodów

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 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"> • Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów w osoczu; • Zmienne farmakokinetyczne – AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, λ_z, C_{max}, T_{max} – dla trientyny, MAT i DAT; • Ocena objawów hepatologicznych; • Ocena objawów neurologicznych; • Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera; • Ocena parametrów biologicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Próby wątrobowe; ○ Stężenie miedzi w osoczu; ○ Stężenie miedzi wydalanej z moczem. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	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.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazy głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny 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.

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo tetrachlorowodoru trientyny z dichlorowodorkiem trientyny.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla tetrachlorowodoru trientyny istnieją badania *TRIUMPH* [EMA 2017], *TRIUMPH-2* [EMA 2017] oraz *Lariboisière study* [EMA 2017]. Badania *TRIUMPH* i *TRIUMPH-2* to badania I fazy, dotyczące porównania farmakokinetyki tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny. Dostarczają one danych pozwalających porównać biodostępność obu soli trientyny. Badanie *Lariboisière study* to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na populacji osób chorych na chorobę Wilsona, leczonych w sekwencjach monoterapii tetrachlorowodoru lub dichlorowodoru trientyny. Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Cuprior® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w analizie klinicznej, niepublikowanych danych z badań włączonych do analizy [dane dostarczone przez Zlecającego] dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model *de novo*. W modelu zostaną wprowadzone dane kosztowe oraz komparatory zgodne z warunkami polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

⁵ 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

Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania braku różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, ale przy możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostaną oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) dla interwencji i komparatora.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat, chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Cuprior® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Cuprior® ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

9.1. Projekt programu lekowego

LECZENIE CHOROBY WILSONA (ICD-10: E83.01) TETRACHLOROWODORKIEM TRIENTYNY U CHORYCH Z NIETOLERANCJĄ D-PENICYLAMINY

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do Programu włączani mogą być dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorzy na chorobę Wilsona i nietolerujący terapii D-penicylaminą, spełniający poniższe warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowana choroba Wilsona; 2) dorośli, młodzież i dzieci w wieku co najmniej 5 lat; 3) stwierdzona nietolerancja leczenia z zastosowaniem D-penicylaminy; <p>1. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie fizykalne, 2) badanie neurologiczne, 3) badanie oka w lampie szczelinowej w celu stwierdzenia obecności pierścienia Kaysera-Fleischera, 4) ilościowe oznaczenie miedzi w dobowej zbiorce moczu, 5) badanie ogólne moczu, 6) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, 7) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, 8) stężenie miedzi i ceruloplazminy w osoczu, 9) czas protrombinowy (PT),

<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>2. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek poniżej 5 lat, 2) ciąża – z wyłączeniem przypadków, gdy korzyści związane z leczeniem przeważają nad ryzykiem dla pacjentki oraz płodu, 3) karmienie piersią; 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wchodzących w skład leku, 5) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem, 6) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, 7) wycofanie zgody pacjenta na leczenie. 		<ol style="list-style-type: none"> 10) aminotransferaza asparaginowa (AspAT), 11) aminotransferaza alaninowa (AlAT), 12) INR, 13) bilirubina całkowita i bezpośrednia. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Monitorowanie powinno być przeprowadzane raz w tygodniu w okresie rozpoczęcia leczenia, co najmniej raz na 3 miesiące w okresie remisji oraz co najmniej 2 razy w roku w okresie leczenia podtrzymującego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie miedzi oraz ceruloplazminy w osoczu, 2) AspAT, 3) AlAT, 4) bilirubina wolna oraz sprzężona, 5) czas protrombinowy, 6) INR, 7) morfologia, 8) badanie moczu, 9) ilościowe oznaczenie miedzi w dobowej zbiórce moczu, 10) badanie fizykalne, 11) badanie neurologiczne, 12) badanie pierścienia Kaysera-Fleischera (u chorych, u których stwierdzono jego obecność) w lampie szczelinowej.
---	--	--

		<p>Należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjentów w wieku nastoletnim ze względu na możliwe trudności ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, przyjmujących trientynę.</p> <p>Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia oznak nadmiernego stosowania leku, zwłaszcza w przypadku zmiany zapotrzebowania na miedź – na przykład w ciąży oraz u dzieci.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 6.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

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, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.8.1 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Opracowanie wytycznych klinicznych leczenia choroby Wilsona.....	24
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	38
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Cuprior®	43
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Syprine®	48
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	51
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	63

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Cuprior®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cuprior-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.06.2020)
Cleymaet 2019	Cleymaet S., Nagayoshu K., Gettings E. i in., <i>A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease</i> . Expert Review of Neurotherapeutics 2019
Członkowska 2018	Członkowska A., Litwin T., Dzieżyc K. i in. <i>Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale</i> . BMC Neurology 2018; 18:34
EMA 2015	EMA, EU/3/15/1471, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151471 (data dostępu 05.11.2019 r.)
Ferenci 2017	Ferenci P., <i>Diagnosis of Wilson disease</i> , Handbook of Clinical Neurology, Vol. 142 (3rd series)
Hermann 2019	Hermann W., <i>Classification and differential diagnosis of Wilson's disease</i> , Ann Transl Med 2019;7(Suppl 2):S63
Jaworska 2019	Dzieżyc-Jaworska K., Litwin T., Członkowska A., <i>Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain</i> , Annals of Translational Medicine 2019;7(Suppl 2): S62
Kathawala 2017	Kathawala M., Hirschfield G. <i>Insight into the management of Wilson's disease</i> . Ther Adv Gastroenterol 2017; 10(11): 889-905
Litwin 2012	Litwin T., Członkowska A., <i>Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie</i> , Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 1, 2012

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Merle 2007	Merle U., Schaefer M., Ferenci P., Stremmel W., <i>Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study</i> , Gut 2007;56:115–120
Mohr 2019	Mohr I., Weiss K. H., <i>Biochemical Markers for the Diagnosis and Monitoring of Wilson Disease</i> , Clin Biochem Rev 40 (2) 2019, 59
Mura 2017	Mura G., Zimbrea P., Demelia L. i in., <i>Psychiatric comorbidity in Wilson's disease</i> . International Review of Psychiatry 2017
NORD 2019	NORD, Wilson Disease, https://rarediseases.org/rare-diseases/wilson-disease/ (data dostępu 05.11.2019 r.)
Pfeiffer 2016	Pfeiffer R. <i>Wilson disease</i> . Continuum (Minneapolis Minn) 2016; 22(4): 1246-1261
Poujois 2018	Poujois A., Woimant F. <i>Wilson's disease: a 2017 update</i> . Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018
Raport AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, <i>Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona</i> , Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/126/RPT/126_OT.4311.28.2018_Syprine_2019.01.14.pdf (data dostępu: 27.03.2020 r.)
Roberts 2018	Roberts E. <i>Update on the diagnosis and management of Wilson Disease</i> . Curr Gastroenterol Rep 2018; 20:56
Rodriguez-Castro 2015	Rodriguez-Castro K. I., Hevia-Urrutia F. J., Sturniolo G. C., <i>Wilson's disease: A review of what we have learned</i> , World J Hepatol 2015 December 18; 7(29): 2859-2870
Schilsky 2014	Schilsky M. L. MD, <i>Wilson Disease: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment</i> , Clinical Liver Disease, Vol 3, No 5, May 2014
Schilsky 2017	Schilsky M. <i>Wilson disease. Diagnosis, treatment and follow-up</i> . Clin Liver Dis 2017
Syprine® label	Ulotka dotycząca produktu leczniczego Syprine®, https://www.bauschhealth.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf (data dostępu: 22.06.2020)
Tarnacka 2008	Tarnacka B., Członkowska A., <i>Choroba Wilsona</i> , Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, (3): 125–128
Tarnacka 2008b	Tarnacka B., <i>Choroba Wilsona (postępujące zwyrodnienie soczewkowe Wilsona, zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe Halla, stwardnienie rzekome Westphala i Strumpella)</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
Walter 2005	Walter U. MD, Krolikowski K. MD, Tarnacka B. MD, Benecke R. MD, i in., <i>Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease</i> , Neurology 2005; 64: 1726-1732
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
Wytyczne i rekomendacje	
AASLD 2008	AASLD Practice guidelines, Roberts E., Schilsky M. <i>Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update</i> . Hepatology 2008
EASL 2012	European Association for the Study of Liver, <i>EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease</i> , Journal of Hepatology 2012 vol. 55: 671-685
ESPGHAN 2018	Socha P., Janczyk W., Dhawan A. i in. <i>Wilson's disease in children: A position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> . JPGN 2018; 66: 334-344
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, <i>Cuprior® (trientine tetrachlorhydride), copper chelator</i> . Transparency Committee opinion summary, 2019, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/cuprior__summary_ct17264.pdf (data dostępu 22.06.2020)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
INASL 2018	Nagral A., Sarma M., Matthai J. i in. Wilson's disease: <i>Clinical practice guidelines of the Indian National Assosiation for study of the liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India.</i> J Clin Exp Hepatol 2018, 1-25
RP Cuprenil	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/115/REK/RP_4_2013_Cuprenil.pdf (data dostępu: 4.04.2020 r.)
RP Syprine	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/126/REK/RP_115_2018_Syprine.pdf (data dostępu: 4.04.2020 r.)
RP Wilzin	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/289/REK/RP_5_2020_Wilzin_TN.pdf (data dostępu: 4.04.2020 r.)
SMC 2019	The Scottish Medicines Consortium, <i>Trientine tetrahydrochloride (equivalent to 150 mg trientine) film-coated tablets (Cuprior®)</i> , 2019, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4889/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-abbreviated-final-oct-2019-for-website.pdf (data dostępu 22.06.2020)