



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Cuprenil (D-penicylamina)
we wskazaniu: choroba Wilsona
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-17/2012

Data ukończenia: 10.01.2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – postępowanie z wnioskiem, prowadzenie korespondencji
2. ██████████ – opis problemu zdrowotnego, rekomendacje kliniczne i refundacyjne
3. ██████████ – opis problemu zdrowotnego, rekomendacje kliniczne i refundacyjne, przeszukiwanie baz danych, ocena analizy klinicznej
4. ██████████ – ocena analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego, koordynacja i nadzór merytoryczny

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 31.12.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 07.12.2012	NIE	TAK
██████████	TAK – 18.12.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	NIE	-	-
██████████	NIE	-	-
██████████ ██████████ ██████████	TAK – 28.12.2012	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

AASLD (ang. *American Association for the Study of Liver Disease*) – Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby

AE – Analiza Ekonomiczna dostarczona wraz z wnioskiem refundacyjnym

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AK – Analiza Kliniczna dostarczona wraz z wnioskiem refundacyjnym

ALT – (ang. *Alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego dostarczona wraz z wnioskiem refundacyjnym

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet dostarczona wraz z wnioskiem refundacyjnym

BSC – (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie wspomagające/objawowe

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

ChW – Choroba Wilsona

CI – (ang. *Confidence Interval*) – przedział ufności

D-p – D-penicylamina/penicylamina

EASL – (ang. *European Association for the Study of Liver*) – Europejskie Towarzystwo Badań Wątroby

EBM (ang. *Evidence-based medicine*) – medycyna oparta na faktach / na dowodach

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Tn – trientyna

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Zn – cynk

ZnAc – (ang. Zinc Acetate) – octan cynku

ZnSO₄ – siarczan cynku

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	22
3.3.1.3. Opis i jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
3.3.3. Jakość życia	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	37
3.3.5. Dodatkowe informacje wyszukane przez analityków AOTM.....	37
4. Ocena analizy ekonomicznej	37
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	37
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	37
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	38
5. Ocena analizy wpływu na budżet	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	41
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	41
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	43
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	43
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	43

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	43
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	43
11. Opinie ekspertów.....	43
12. Kluczowe informacje i wnioski	47
13. Źródła.....	50
14. Załączniki	51

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

26.03.2012, MZ-PLR-460-14713-2/MS/12 – sprawa zwrócona do MZ w powodu niespełnienia wymogów formalnych

16.11.2012, MZ-PLR-460-15165-1/MS/12 – ponowne przekazanie zlecenia z kompletem analiz

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Cuprenil (D-penicylamina) tabletki powlekane, 250mg, 30 szt, 2 blistery po 15 sz., kod EAN 5909990126217

Wnioskowane wskazanie:

Choroba Wilsona

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■

■

■

■

■

■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- Inne – analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną:

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego

j.w.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną

Brak

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji nie były inne technologie stosowane we wskazaniu choroby Wilsona, które mogłyby stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego: ICD-10: E83.0 (zaburzenia metabolizmu miedzi)

Choroba Wilsona, czyli zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe, jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Następstwem defektu jest upośledzenie wydalania miedzi z żółcią, jej gromadzenie się w wątrobie, a potem także w mózgu, nerkach, rogówce i innych narządach, co prowadzi do ich trwałego uszkodzenia i śmierci pacjenta w ciągu kilku lat od wystąpienia pierwszych objawów, o ile nie zastosuje się skutecznego leczenia.

Epidemiologia

Choroba Wilsona jest **rzadka**, występuje na całym świecie z częstością ~1/30 000 (1-3/100 000). Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w dzieciństwie (>6. r. ż. lub wczesnej młodości). W okresie dziecięcym przeważają objawy uszkodzenia komórek wątrobowych. U osób dorosłych pierwsze objawy mogą mieć postać zaburzeń wątrobowych (40%) lub neurologicznych (40%) oraz zaburzeń psychicznych (15%), często występują też równolegle. Rzadko początkowymi objawami choroby są zaburzenia miesiączkowania i poronienia, zmiany kostno-stawowe oraz objawy dysfunkcji nerek.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE], na którą powołuje się autor dostarczonej analizy problemu decyzyjnego, pod opieką Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie znajduje się około **550 pacjentów** z rozpoznaną chorobą Wilsona (dorośli), natomiast w Centrum Zdrowia Dziecka – kolejnych **150 pacjentów** (poniżej 18 r. ż.). Są to główne ośrodki w Polsce prowadzące pacjentów z chorobą Wilsona.

[REDAKTOWANE] wskazuje następnie, że „biorąc pod uwagę statystyczną zapadalność, szacuje się, że w Polsce łącznie powinno być około 1200 osób chorych, przy czym rocznie rozpoznawanych jest około 25-30 nowych przypadków choroby”.

Eksperti, do których analitycy Agencji wystosowali prośby o stanowiska, potwierdzają wyżej wskazane dane.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby jest uwarunkowany genetycznie, dziedziczony jako cecha autosomalna recesywna, defekt przezbłonowej ATP-azy transportującej miedź, zlokalizowanej w błonach hepatocytów. Białko to jest kodowane przez gen *ATP7B*, zlokalizowany na chromosomie 13. Chorobotwórcze mutacje *ATP7B* powodują zaburzenie transportu miedzi do aparatu Golgiego hepatocytów, wiązania jej z apoceruloplazminą oraz wydzielania do żółci. Skutkuje to gromadzeniem się miedzi – początkowo w wątrobie, później także w mózgu, nerkach oraz rogówce, powodując uszkodzenie tych narządów.

Choroba Wilsona rozwija się etapowo:

- etap I — gromadzenie się miedzi w hepatocytów; pacjenci w tym stadium często nie mają objawów klinicznych choroby;
- etap II — dalsze gromadzenie się miedzi w hepatocytach przewyższające wydolność detoksykacyjną komórek i przechodzenie jonów miedzi do przestrzeni międzykomórkowej z rozpadem hepatocytów i aseptyczną martwicą;
- etap III — dalsze uwalnianie miedzi z komórek wątrobowych i jej przechodzenie do krwi w formie niezwiązanej z ceruloplazminą i odkładanie w innych narządach.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i może obejmować różne układy oraz narządy. W zależności od dominujących objawów wyróżnia się różne postacie kliniczne

- Postać bezobjawowa (faza utajona choroby)
- Postać wątrobowa (ok. 50% chorych, częściej występują u dzieci i młodzieży) – warianty:
 - bezobjawowe podwyższenie aktywności aminotransferaz
 - izolowane powiększenie wątroby lub śledziony
 - narastająca przewlekła niewydolność wątroby, której objawami mogą być m.in. obrzęki lub wodobrzusze, żółtaczką, zaburzenia krzepnięcia krwi, a nawet krwotok z żyłaków przełyku
 - ostra niewydolność wątroby – często współistniejąca z niedokrwistością hemolityczną z ujemnym wynikiem bezpośredniego testu antyglobulinowego.
- Zmiany neurologiczne (ok. 35% chorych, często w wieku 20-30 lat)
 - Cechy zespołu Parkinsona z drżeniem zamiarowym, bradykinezą, sztywnością i dyzartrią;
 - Napady padaczkowe, migrenowy ból głowy, ślinotok, bezsenność i in.;
- Zmiany psychiczne (ok. 10% chorych)
 - Zaburzenia osobowości;
 - Zaburzenia afektywne;
 - Psychozy.
- Zmiany w innych narządach i układach
 - Gałki oczne – pierścień Kaysera i Fleischera (zmiany stwierdza się u 50-60% chorych, u których dominują objawy wątrobowe i u ok. 95% osób z objawami neurologicznymi); zaćma
 - Zespół Fanconiego z aminoacydurią i cukromoczem;
 - Kardiomiopatie i zaburzenia rytmu;
 - Osteomalacja, osteoporoza, zapalenie stawów;
 - Zapalenie trzustki;
 - Opóźnienie dojrzewania płciowego, niepłodność, brak miesiączki, poronienia nawykowe;
 - Niedoczynność tarczycy lub przytarczyc;
 - Hemoliza z żółtaczką (ok. 15% chorych z postacią wątrobową).

Rozpoznanie

Podstawowymi badaniami w diagnostyce choroby Wilsona są oznaczenia: stężenia ceruloplazminy, stężenia miedzi w surowicy oraz dobowego wydalania miedzi z moczem, a także ilościowe badanie miedzi w wątrobie (biopat). Zgodnie z literaturą przedmiotu wydalanie miedzi w moczu jest najlepszym i najczulszym pojedynczym testem przesiewowym w diagnostyce choroby Wilsona. Zazwyczaj u osób chorych, zwłaszcza w postaciach neuropsychiatrycznych, wzrasta ono do $>100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (norma $0-50 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

Uznaje się, że kryteriami rozpoznania choroby Wilsona z objawami wątrobowymi lub neurologicznymi są zmniejszenie stężenia ceruloplazminy w surowicy oraz pierścień Kaysera i Fleischera. Jakkolwiek, obydwie kryteria spełnione są przez około 50% chorych. Ze względu na bogaty i zróżnicowany obraz choroby w rekomendacjach EASL z 2012 roku¹ zaleca się natomiast korzystanie z kryteriów ustalonych w 2001 roku², które polegają na punktowej ocenie kilku parametrów:

- obecności pierścienia Kaysera i Fleischera
- nasilenia objawów neurologicznych,
- stężenia ceruloplazminy w surowicy
- obecności anemii hemolitycznej
- stężenia miedzi w wątrobie

¹ EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56(3): 671–685

² Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23(3): 139–142

- dobowego wydalania miedzi z moczem
- obecności mutacji w allelach *ATP7B*

Zebranie 4 punktów wystarcza do potwierdzenia rozpoznania choroby Wilsona.

EASL zaleca, by po rozpoznaniu choroby przeprowadzić genetyczne poszukiwania mutacji u chorego, a po ustaleniu rodzaju mutacji – wykonać testy na obecność tej mutacji u krewnych chorego w celu wykrycia przypadków bezobjawowych. W Europie Środkowej, gdzie częsta jest mutacja H1069Q, zaleca się najpierw wykonać test na jej obecność.

Leczenie i cele leczenia

Aktualne rekomendacje kliniczne wskazują, że głównym celem leczenia jest skorygowanie obrotu miedzią w organizmie, by doprowadzić do zmniejszenia, a nawet normalizacji jej zawartości w wątrobie i innych narządach. W fazie objawowej choroby Wilsona najczęściej powoduje to złagodzenie, a nawet całkowite ustąpienie objawów; w fazie przedklinicznej opóźnia lub całkowicie powstrzymuje rozwój choroby.

Poprawę gospodarki miedzią można uzyskać:

- podając leki:
 - chelatujące miedź i zwiększające jej wydalanie (D-penicylamina, trientyna)
 - hamujące wchłanianie miedzi w jelicie (sole cynku)
- przeszczepiając wątrobę – leczenie zarezerwowane dla stanów ostrej niewydolności wątroby, które są skutkiem zbyt późnego rozpoznania choroby, braku reakcji na farmakoterapię lub niestosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich.

Postępowanie różni się w zależności od fazy choroby:

- w początkowym leczeniu fazy objawowej zaleca się zazwyczaj stosowanie leku chelatującego – D-penicylaminy lub trientyny
 - najszerzej dotąd stosowana była monoterapia za pomocą D-penicylaminy, która powodowała ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Działania niepożądane D-p nawet u 30% chorych skłaniają jednak do odstawienia leku i zmiany terapii na inną
 - lekiem alternatywnym dla D-p jest trientyna, szczególnie jeśli podawanie D-p jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub wywołuje znaczne nasilenie objawów neurologicznych
 - w przypadkach nietolerancji obu głównych leków chelatujących należy podawać sole cynku
 - w początkowym leczeniu postaci neurologicznej można zaczynać od podawania soli cynku
- w leczeniu podtrzymującym można kontynuować podawanie leku chelatującego lub przejść na podawanie soli cynku
- w fazie bezobjawowej można podawać środki chelatujące lub sole cynku

Leczenie farmakologiczne należy bezwzględnie kontynuować do końca życia lub do momentu przeszczepienia wątroby. Opisano przypadki nagłego zaostrzenia choroby i rozwoju ostrej niewydolności wątroby w ciągu kilku miesięcy od samowolnego zaprzestania leczenia.

Istotnym nefarmakologicznym składnikiem leczenia jest unikanie pokarmów obfitujących w miedź (takich jak orzechy, czekolada, grzyby, wątroba, małże) oraz abstynencja alkoholowa.

Przebieg naturalny i rokowanie

Postać z ostrą niewydolnością wątroby jest stanem zagrożenia życia. W innych postaciach choroby rokowanie po zastosowaniu leczenia jest dobre, również u chorych z marskością wątroby. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego prawdopodobnie nie jest zwiększone (EASL 2012, AASLD 2008).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej - na podstawie ChPL Cuprenil

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Cuprenil, 250 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, 2 blistry po 15 szt. Kod EAN: 5909990126217
Substancja czynna	D-penicylamina
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Kod ATC: M01C C01 D-penicylamina jest substancją o silnym działaniu kompleksującym metale. Działanie jej polega na wiązaniu metali, głównie miedzi, rtęci, ołowiu, żelaza i innych oraz tworzenie stabilnych, rozpuszczalnych kompleksów wydalanych przez nerki w moczu.

Zgodnie z aktualnym Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP, w Polsce dostępny jest również Cuprenil w tej samej dawce w tabletkach (250 mg), ale o większej ilości tabletek w opakowaniu – **100 sztuk**, kod EAN: 5909990126224³.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego na podstawie ChPL Cuprenil

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	04.03.1977 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 942 R/1262
Wnioskowane wskazanie	Choroba Wilsona
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dorośli</u> : 1500 mg do 2000 mg na dobę w dawkach podzielonych Po uzyskaniu remisji choroby dawka leku może być zmniejszona do dawki 750 mg lub dawki 1000 mg na dobę. U pacjentów z ujemnym bilansem miedzi należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną. Dawki 2000 mg na dobę nie należy stosować dłużej niż 1 rok. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> : 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych. Należy tak dobrać dawkę, aby uzyskać remisję objawów choroby i utrzymać ujemny bilans miedzi. <u>Dzieci</u> : zwykle 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych. Minimalna dawka to 500 mg na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	- Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu - Cystynuria - Zatrucie ołowiem - Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Toczeń rumieniowaty; - Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła niedokrwistość aplastyczna lub agranulocytoza podczas stosowania penicylaminy; - Ze względu na możliwość szkodliwego działania na nerki nie należy stosować penicylaminy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z jednoczesnymi zaburzeniami czynności nerek obecnie lub w przeszłości. - Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentom z przewlekłym zatruciem ołowiem, u których stwierdzono badaniem RTG w przewodzie pokarmowym obecność substancji zawierających ołów. Podawanie leku można zacząć po usunięciu w/w substancji z przewodu pokarmowego. Z badań na zwierzętach wynika, że penicylamina może być nieskuteczna i niebezpieczna, jeśli ma miejsce nadmierne spożywanie ołowiu podczas jej podawania. - Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentom stosującym preparaty złota, leki przeciwmalaryczne, cytostatyki, oksyfenylobutazon i fenylobutazon, ponieważ leki te podobnie jak penicylamina wywołują działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i nerek.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Cuprenil nie posiada statusu leku sierocoego (leku stosowanego w chorobach rzadkich). Natomiast w 2004 roku, jako lek sierocy w leczeniu choroby Wilsona został dopuszczony w EU do obrotu w procedurze centralnej produkt leczniczy Wilzin zawierający octan cynku⁴.

Amerykańska FDA dopuściła do obrotu D-penicylaminę (produkt leczniczy Cuprimine) w roku 1970. Wskazaniami do stosowania D-p w USA są: choroba Wilsona, cystynuria oraz reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu⁵.

³ http://dziennik.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf (dostęp: 07.01.2013)

⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000535/human_med_001152.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 07.01.2013)

⁵ http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search_DrugDetails (dostęp: 07.01.2013)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją – na podstawie wniosku refundacyjnego

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu choroby Wilsona rekomenduje się terapię lekami chelatującymi, takimi jak D-penicylamina lub trientyna. Trientyna wskazywana jest jako lek lepiej tolerowany. Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu podtrzymującym oraz u chorych bezobjawowych. Sole cynku można stosować w przypadku braku tolerancji na środki chelatujące. Zarówno europejskie (EASL 2012), jak i amerykańskie (AASLD 2008) rekomendacje podkreślają, iż leczenie choroby Wilsona trwa całe życie i nie powinno zostać przerywane, chyba że choremu przeszczepiono wątrobę. Szczegóły zapisów odnalezionych rekomendacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: choroba Wilsona

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American Association for the Study of Liver Diseases 2008	<p>Początkowe leczenie pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana (klasa I, poziom B). Pacjenci powinni unikać spożycia żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (klasa I, poziom C).</p> <p>Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu podtrzymującym oraz u chorych bezobjawowych.</p> <p>Leczenie choroby Wilsona powinno być kontynuowane w trakcie ciąży, ale wskazane jest zmniejszenie dawki zarówno w przypadku stosowania D-penicylaminy, jak również trientyny (klasa I, poziom C).</p> <p>Leczenie farmakologiczne choroby Wilsona trwa całe życie i nie powinno zostać przerywane, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (klasa I, poziom B) (AASLD 2008).</p>
Europa	European Association for the Study of Liver 2012	<p>W początkowym leczeniu pacjentów z objawami choroby Wilsona należy stosować środek chelatujący: D-penicylaminę albo trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B), z tym że w postaci neurologicznej w początkowym leczeniu można wykorzystać także sole cynku (GRADE II-2, C, 2; klasa II, poziom C).</p> <p>W początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować środki chelatujące lub sole cynku (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B).</p> <p>Podczas leczenia solami cynku należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy krwi i w przypadku wzrostu zmieniać leczenie na środki chelatujące (GRADE C1; klasa I poziom B)</p> <p>Pacjenci powinni unikać spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (GRADE II-3, B, 2; klasa I, poziom C).</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B) (EASL 2012).</p>

Interwencje stosowane

Stosowanie danej farmakoterapii w leczeniu choroby Wilsona należy rozważyć w kontekście obecnej sytuacji rejestracyjnej oraz refundacyjnej w Polsce.

Jak wynika z analizy aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie zawiera on jakiegokolwiek produktu leczniczego zawierającego wskazywane przez wcześniej omówione wytyczne

substancje do stosowania w leczeniu choroby Wilsona⁶. Do 31 grudnia 2011 roku jedynym refundowanym w leczeniu choroby Wilsona w Polsce lekiem był właśnie Cuprenil (za odpłatnością ryczałtową). Sytuacja ta zmieniła się 1 stycznia 2012 roku, od kiedy brak jest tego preparatu na tzw. listach refundacyjnych (APD).

Alternatywna terapia chelatująca polega na stosowaniu preparatów zawierającej trientynę. Zgodnie z treścią analiz dostarczonych do wniosku refundacyjnego oraz z opiniami ekspertów, do których analitycy Agencji zwracali się z prośbą o stanowisko, w aktualnym Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP brak jest produktów leczniczych zawierających tę substancję, zatem można je uzyskać jedynie drogą wniosku o import na zasadach określonych przez Ustawę z dnia 1 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271. z późn. zm.)

Alternatywna terapia niechelatuująca polega na podawaniu soli cynku. Na rynku polskim dostępne są dwa produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Wilsona zawierające takie substancje:

– Zincteral zawierający siarczan cynku, który występuje w postaci tabletek powlekanych o zawartości 45mg jonów cynku i zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu wspomagającym choroby Wilsona, szczególnie u pacjentów nietolerujących penicylaminy (ChPL Zincteral),

– Wilzin zawierający octan cynku, który występuje w postaci kapsułek twardych o zawartości 25mg jonów cynku i zgodnie z ChPL wskazany jest w leczeniu choroby Wilsona (ChPL Wilzin).

W obu przypadkach z klinicznego punktu widzenia istotne są jony cynku i wydaje się, że reszta kwasowa soli nie powinna odgrywać większego znaczenia farmakodynamicznego. Jednakże Zincteral oraz Wilzin, jak widać powyżej, mają nieco inne zapisy Charakterystyk, co może rzutować na ich stosowanie – Zincteralu jako leku dodatkowego lub po niepowodzeniu D-p, a Wilzinu – jako terapii głównej, równoważnej D-p. Prawdopodobnie jednak w rzeczywistej praktyce klinicznej nierówna treść ChPL obu leków nie ma większego znaczenia i stosowane są one tak, jak wskazują to wytyczne oraz stanowiska ekspertów przywołane w niniejszej AWA (tym bardziej, że nie są to technologie refundowane), z uwzględnieniem indywidualnej nietolerancji jednej lub drugiej soli przez pacjenta.

Zarówno Zincteral, jak i Wilzin dostępne są ze 100% odpłatnością pacjenta na receptę, z tym że Wilzin na receptę zastrzeżoną⁷. Zincteral, wg danych portalu Medycyna Praktyczna, w opakowaniu zawierającym 50 tabletek z zawartością odpowiadającą 45 mg jonów cynku, kosztuje 9,19 zł. Nie uzyskano danych dla produktu Wilzin, jednak można spodziewać się, że ze względu na status leku sierociego uzyskany w centralnej procedurze rejestracyjnej, jego cena jest wysoka⁸.

Tabela poniżej przedstawia opinie ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o stanowisko, na temat stosowanych obecnie interwencji w leczeniu choroby Wilsona.

⁶ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31339> (dostęp 07.01.2013)

⁷ <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (dostęp 07.01.2013)


⁸ <http://indeks.mp.pl/?PHPSESSID=6A3745435E6AAADA426E4FEEF7F63261> (dostęp 09.01.2013)

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu choroby Wilson w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Aktualnie w Polsce dostępne są i stosowane następujące technologie medyczne w leczeniu choroby Wilsona (dane szacunkowe na podstawie rejestrów w IPiN i IPCZD):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leki chelatujące (Cuprenil) – 79,5% 2) sole cynku (Zincteral) – 19,5% 3) Przeszczep wątroby – 1% <p>W Polsce aktualnie z leków chelatujących (leki pierwszego rzutu u pacjentów z chorobą Wilsona, zgodnie z zaleceniami EASL) dostępny, ale nie refundowany, jest tylko Cuprenil. Poza tym dostępny, zarejestrowany (ale również nie refundowany) jest preparat Zincteral (siarczan cynku), przy czym jest to lek, który zgodnie z zaleceniami EASL może być rozważony w stosowaniu tylko u pacjentów bezobjawowych lub z dominującymi objawami neurologicznymi, jak również w przypadku nietolerancji Cuprenilu. Jak wspomniano wcześniej szacowana liczba pacjentów bezobjawowych z chorobą Wilsona to 20% liczby pacjentów objawowych (czyli około 150 osób w Polsce), u których do rozważenia jest leczenie preparatami cynku (Zincteral). Część chorych leczonych Zincteralem ze względu na objawy niepożądane przechodzi na leczenie Cuprenilem. W ostateczności leczenie choroby Wilsona może polegać na przeszczepie wątroby, przy czym leczenie to zarezerwowane jest dla przypadków piorunującej niewydolności wątroby w przebiegu</p>	<p>W Polsce Cuprenil jest aktualnie jedynym lekiem chelatującym zarejestrowanym w leczeniu choroby Wilsona. W Europie dostępny jest preparat Trientine – nie zarejestrowany w Polsce, na import docelowy (100 kapsulek kosztuje około 5,000 zł). Zgodnie z zaleceniami EASL leki chelatujące powinny być stosowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu choroby Wilsona stąd Cuprenil nie ma aktualnie w Polsce alternatywy – brak refundacji może powodować nieregularne leczenie się przez pacjentów, zaprzestanie leczenia, lub próby leczenia np. solami cynku (przy czym byłoby to niezgodne z zaleceniami towarzystw międzynarodowych EASL)</p>	<p>W Polsce Cuprenil jest aktualnie jedynym lekiem chelatującym zarejestrowanym w leczeniu choroby Wilsona (opakowanie 30 tabletek kosztuje około 28 zł). W Europie dostępny jest preparat Trientine – w Polsce nie jest zarejestrowany – zakup na import docelowy (100 kapsulek kosztuje około 5,000 zł). Preparaty te są, zgodnie z zaleceniami EASL, jedynymi które powinny być stosowane w początkowym leczeniu u pacjentów objawowych z chorobą Wilsona; przy czym Cuprenil, nawet bez refundacji, jest tańszy.</p>	<p>Brak jest badań prospektywnych a także podwójnie ślepych randomizowanych placebo dotyczących leczenia choroby Wilsona, gdyż jest to choroba rzadka, a jednocześnie skuteczność leczenia zarejestrowanymi preparatami na świecie (Penicilaminum, Trientine czy sole cynku) jest udokumentowana od wielu lat (>40 lat).</p> <p>Rekomendacje towarzystw hepatologicznych i grup ekspertów powstawały na podstawie prac retrospektywnych oraz własnych doświadczeń i zalecają, jak wspomniano we wcześniejszych częściach wniosku, aby leki chelatujące (w Polsce z nich dostępny tylko Cuprenil) stanowiły podstawowe leczenie symptomatycznych pacjentów z chorobą Wilsona (<i>EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J. Hepatol., 2012, 56: 671-685</i> oraz <i>Roberts E., Schilsky M. Hepatology 2008, 47: 2089-2111</i>).</p> <p>W roku 2011 pojawiła się publikacja jednego z większych badań retrospektywnych dotyczących porównania skuteczności leczenia Penicillaminum i solami cynku pacjentów z chorobą Wilsona (<i>Weiss KH, et al. Gastroenterology 2011; 140: 1189-1198</i>) wykazująca przewagę leczenia Penicillaminum nad solami cynku.</p> <p>Podsumowując, w Polskich warunkach (dostępność Cuprenilu i Zincteralu na rynku) zgodnie z zaleceniami EASL i AASLD, D-penicylamina (Cuprenil) jest jedynym lekiem pierwszego rzutu dla pacjentów objawowych z chorobą Wilsona.</p> <p>EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J. Hepatol., 2012, 56: 671-685 Roberts E., Schilsky M. AASLD Guidelines: Diagnosis and treatment of Wilson's disease an update. Hepatology 2008, 47: 2089-2111.</p>	<p>Aktualnie istnieją w piśmiennictwie tylko dwa rodzaje rekomendacji dotyczących leczenia choroby Wilsona wydane przez Europejskie Towarzystwo Hepatologiczne (EASL) oraz Amerykańskie Towarzystwo Hepatologiczne (<i>American Association For The Study of The Liver Disease Guidelines; AASLD</i>).</p> <p>Postępowanie w Polsce oparte jest na powyższych rekomendacjach ujętych również w polskim piśmiennictwie (Litwin T, Członkowska A. Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. <i>Postępy Nauk Medycznych 2012; 1: 34-45</i>).</p> <p>W obu rekomendacjach zaleca się aby:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjenci symptomatyczni z chorobą Wilsona byli leczeni początkowo lekami chelatującymi (D-penicilaminum lub Trientine (w Polsce preparat niedostępny), odpowiednio klasa I, poziom B (wg AASLD) oraz klasa I, poziom B (wg EASL). b) presymptomatyczni pacjenci oraz terapia podtrzymująca pacjentów objawowych może być prowadzona lekami chelatującymi lub solami cynku (klasa I, poziom B wg AASLD) oraz klasa I poziom B (EASL) <p>Podsumowując, jak wielokrotnie wspomniano powyżej, Cuprenil (Penicillaminum) jest w warunkach Polskich jedynym i podstawowym lekiem chelatującym w leczeniu objawowych pacjentów z chorobą Wilsona zgodnie z zaleceniami europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. Drugi z dostępnych na świecie leków chelatujących, Trientine, nie jest w Polsce zarejestrowany, a koszt importu docelowego 1 opakowania (100 kapsulek) wynosi około 5,000 zł (miesięczna kuracja), stąd nie stanowi on żadnej alternatywy w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona w Polsce.</p> <p>EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. (European Association for the Study of</p>

	choroby Wilsona lub ciężkiej zdekompensovanej marskości wątroby w przebiegu choroby Wilsona (najczęściej występującej po zaniechaniu leczenia farmakologicznego).			Weiss KH et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson's disease. Gastroenterology 2011; 140: 1189-1198.	the Liver). J. Hepatol., 2012, 56: 671-685 Roberts E., Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson's disease an update. Hepatology 2008, 47: 2089-2111 (Zalecenia AASLD – American Association For The Study of The Liver Disease).
[REDACTED]	Obecnie pacjenci z chorobą Wilsona są leczeni Cuprenilem (większość dzieci) oraz Zincteralem (ok. 30%-40% dzieci) i Wilzinem (pojedynczy pacjenci). W wyjątkowych sytuacjach stosowany jest lek niezarejestrowany w Polsce- Trientine (u jednego dziecka obecnie z powodu nietolerancji Cuprenilu). W przypadku pacjentów dorosłych z objawami neurologicznymi proporcje stosowania leków mogą być podobne- jednak dokładnymi danymi dysponuje Prof. Anna Członkowska.	Wnioskowana technologia jest leczeniem stosowanym od kilkadziesiąt lat, jej skuteczność potwierdziły obserwacje kliniczne pacjentów po wprowadzeniu tej technologii (zrewolucjonizowała ona leczenie choroby Wilsona, która z chorobą uleczalną w rozumieniu ustąpienia objawów klinicznych). Obecnie ze względów etycznych nie są i nie były prowadzone żadne badania z grupą kontrolną nieleczoną. Niestety nie istnieją też dobre badania interwencyjne porównujące skuteczność różnych leków- wnioski wysuwane są na podstawie retrospektywnej analizy wyników leczenia różnymi lekami oraz badań prospektywnych o ograniczonej wiarygodności. Prawdopodobnie Trientine jest lekiem o podobnej skuteczności jak Penicillamina i mniejszej ilości działań niepożądanych, jednak w Polsce lek ten nie jest zarejestrowany i koszt terapii tym lekiem jest znacznie wyższy. W związku z tym w Polsce nie ma alternatywy dla leczenia Cuprenilem. Leczenie Zincteralem prowadzone jest z określonych wskazań głównie u pacjentów z objawami neurologicznymi oraz u pacjentów z bezobjawową chorobą wątroby.	Najtańszą technologią jest leczenie Penicillaminą.	Prawdopodobnie Trientine jest lekiem o podobnej skuteczności jak Penicillamina i mniejszej ilości działań niepożądanych, jednak w Polsce lek ten nie jest zarejestrowany i koszt terapii tym lekiem jest znacznie wyższy. W związku z tym w Polsce nie ma alternatywy dla leczenia Cuprenilem.	Rekomendowanym podstawowym lekiem w terapii choroby Wilsona jest Penicillamina. Alternatywny lek chelatujący Trientine nie jest w Polsce zarejestrowany. Wskazania dla stosowania preparatów cynku różnią się częściowo od wskazań do stosowania leków chelatujących. Niektórzy eksperci nie uznają preparatów cynku w leczeniu postaci wątrobowej choroby Wilsona. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671-85 Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:947-58.
[REDACTED]	W Polsce w szerszej praktyce klinicznej mają zastosowanie dwie technologie: - leczenie Cuprenilem – do 50 – 60 % populacji chorych - leczenie Zincteralem - do 40%	Nie ma alternatywnej technologii dla stosowania Cuprenilu w chorobie Wilsona. Lek ten jest od ponad 30 lat stosowany w tym wskazaniu. Pacjenci zostali po prostu pozbawieni możliwości	W Polsce nie ma tańszej technologii medycznej w leczeniu choroby Wilsona w porównaniu z leczeniem Cuprenilem u chorych, u których	Stosowanie środków chelatujących w przypadkach zaburzeń homeostazy miedzi w przypadkach choroby Wilsona uznawane jest obok stosowania soli cynku za najskuteczniejszą technologię medyczną w tym wskazaniu. Wybór technologii zależny jest	W Polsce w leczeniu choroby Wilsona wykorzystywane są zalecenia i rekomendacje podane przez AASLD oraz EASL, co potwierdzają publikacje dotyczące schematów leczenia stosowanego w kraju – Członkowska i wsp., 1996 oraz 2005; Litwin i Członkowska,

	<p>populacji chorych. Stosowanie Zincteralu jest szczególnie zasadne w przypadkach braku tolerancji środków chelatujących lub u chorych, u których dominują objawy neurologiczne (EASL). Leczenie takie nie powinno mieć zastosowania u chorych z dominującymi objawami uszkodzenia wątroby wg EASL, AASLD, Członkowska i wsp., 1996</p> <p>W oparciu o dane szacunkowe pochodzące z ICZD oraz IPiN Cuprenil stosowany jest w 79,5% przypadków, a Zincteral w 19,5% przypadków. U 1% chorych przeprowadzany jest przeszczep wątroby w przypadkach zaniedbanych, późno rozpoznanych lub opornych na leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - w sporadycznych przypadkach stosuje się inny preparat chelatujący - trójetylotetraminę (trientine – Syprine). W Polsce dostępny tylko na import docelowy mimo, że uznawany jest za preparat bezpieczniejszy z punktu widzenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z D-penicillaminą. Jest on jednak wielokrotnie droższy od dopuszczonego do obrotu Cuprenilu. <p>Należy podkreślić, że niezależnie od stosowanej technologii pacjentom powinny być przekazywane zalecenia dietetyczne.</p> <p>W leczeniu wspomagającym wykorzystywane są również antyoksydanty, przede wszystkim witamina E. Zalecane jest dodatkowe podawanie witaminy B6 w przypadkach stosowania D-penicillaminy.</p> <p>W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na możliwość stosowania w chorobie Wilsona ammonium tetrathiomolybdate –</p>	<p>finansowania ich leczenia ze środków publicznych, wbrew merytorycznym opiniom ośrodków sprawujących opiekę nad chorymi oraz organizacji pacjenckich.</p>	<p>istnieją wskazania do stosowania środków chelatujących w związku z zaburzeniami homeostazy miedzi w organizmie</p>	<p>od zindywidualizowanych wskazań. Cuprenil (D-penicillamina) jest jedynym preparatem chelatującym dopuszczonym do obrotu w Polsce.</p>	<p>2012.</p>
--	---	---	---	--	--------------

	<p>technologia ta nie była dotąd stosowana w Polsce, ma charakter terapii eksperymentalnej, jednakże zwraca się uwagę, na znacznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia podczas jego stosowania niepożądanych objawów neurologicznych (Dong i Wu, 2012)</p>				
<p></p>	<p>Zarówno w Polsce, jak i na świecie w leczeniu choroby Wilsona stosuje się 1) leki chelatujące (d-penicylamina, trientine) w 80%; 2) sole cynku (ok. 20%) oraz 3) w przypadku skrajnej niewydolności wątroby, piorunującej niewydolności wątroby (najczęściej konsekwencji nieleczenia) – przeszczep wątroby.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami EASL/AASLD leki chelatujące (w Polsce Cuprenil) są lekami z wyboru w leczeniu objawowych pacjentów z chorobą Wilsona. Sole cynku (Zincteral dostępny w Polsce) mogą być stosowane u pacjentów presymptomatycznych oraz w przypadku nietolerancji Cuprenilu (przy czym są dane na temat nieskuteczności leczenia solami cynku szczególnie postaci wątrobowych choroby Wilsona).</p> <p>Jak wspomniano we wcześniejszych punktach z szacunkowych danych IPIŃ oraz CZD wynika, że w Polsce około 80% pacjentów z chorobą Wilsona przyjmuje Cuprenil, tj. 500-600 osób.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami postępowania w chorobie Wilsona leki chelatujące są lekami pierwszego rzutu w leczeniu choroby Wilsona. W Polsce jedynym dostępnym lekiem chelatującym jest Cuprenil, stąd preparat powyższy nie zastąpi żadnej technologii medycznej w leczeniu choroby Wilsona.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami postępowania w chorobie Wilsona leki chelatujące są lekami pierwszego rzutu w leczeniu choroby Wilsona. W Polsce jedynym dostępnym lekiem chelatującym jest Cuprenil (cena ok. 25 zł/30 tbl). Drugi z leków chelatujących stosowany w chorobie Wilsona Trientine jest dostępny wyłącznie na import docelowy, nie jest zarejestrowany w Polsce, a cena jego sięga 5000zł za 100 kapsułek (25 dni leczenia).</p> <p>Podsumowując najtańszym lekiem dostępnym w Polsce w leczeniu choroby Wilsona przy postępowaniu zgodnym z zaleceniami (EASL, AASLD) jest Cuprenil.</p>	<p>Nie ma badań prospektywnym, randomizowanych z placebo w chorobie Wilsona (choroba rzadka, genetyczna, udokumentowana skuteczność d-penicylaminy, trientine, soli cynku w leczeniu od 40-50 lat). Aktualne zalecenia EASL oraz AASLD zalecają aby lekiem pierwszego rzutu u pacjentów objawowych był lek chelatujący (w polskich warunkach Cuprenil) uważając tą technologię jako najskuteczniejszą.</p>	<p><i>Ekspert cytuje wytyczne –przyp. autora</i></p> <p>Podsumowując, zgodnie z powyższymi wytycznymi Cuprenil jako jedyny lek chelatujący dostępny w Polsce powinien być stosowany u wszystkich objawowych pacjentów z chorobą Wilsona.</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona w dostarczonych analizach wskazano dwa inne leki: Zincteral oraz Wilzin (sole cynku), jak również naturalny przebieg choroby oraz placebo. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich wraz z komentarzem analityków Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Siarczan cynku (produkt leczniczy Zincteral) Octan cynku (produkt leczniczy Wilzin)		Wybór zasadny przy czym, jak wskazują wytyczne oraz opinie ekspertów, sole cynku nie są całkowicie równoważne D-p – stosowane mogą być zamiennie z D-p w łagodniejszych przypadkach (np. chorzy bezobjawowi) lub w leczeniu podtrzymującym.
Naturalny przebieg choroby lub placebo		Składnikiem analizy klinicznej powinna być ocena skuteczności technologii względem placebo lub najlepszej dotychczasowej terapii (która z kolei winna być oceniona względem placebo lub wcześniejszej najlepszej terapii, itd.). Ze względu na uznany status D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona i wprowadzenie jej do użycia na długo przed wprowadzeniem zasad EBM trudno spodziewać się badań klinicznych z użyciem placebo (lub naturalnego przebiegu choroby) jako komparatora. ChW jest chorobą postępującą i wyniszczającą bez stosowania leczenia, zatem w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenta nie powinno pozostawiać się bez leczenia (obserwując naturalny przebieg choroby) lub podając placebo. Wybór znajduje uzasadnienie w kontekście ewentualnej dostępności dowodów naukowych.

W odniesieniu do wskazanych w wytycznych preparatów trientyny, zdaniem analityków Agencji są one rzadkim, a z tego względu pomijalnym komparatorem dla D-p w Polsce – nie są dostępne rutynowo w sprzedaży aptecznej ze względu na brak dopuszczenia do obrotu, w związku z czym przewidziana jest dla nich inna niż dla Cuprenilu czy w/w soli cynku droga refundacji (import na zasadach określonych ustawą z dnia 1 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne). Dodatkowo, w portalu Medycyna Praktyczna brak jest danych na temat ceny produktu leczniczego Syprine zawierającego trientynę, czy jakiegokolwiek innego leku z tą substancją, jakkolwiek eksperci wskazują, że jest to terapia bardzo droga – 100 kapsułek wystarczających na 25 dni terapii kosztuje ok. 5000zł.

Z kolei przeszczep wątroby, również omawiany w zaleceniach i literaturze przedmiotu, jest interwencją zarezerwowaną dla najcięższych przypadków, w sytuacji późnego rozpoznania choroby zaawansowanej, niepowodzenia lub nietolerancji leczenia farmakologicznego lub w konsekwencji braku tego leczenia. W pozostałych stanach w przebiegu choroby Wilsona nie jest brany pod uwagę jako opcja terapeutyczna. Jest to też interwencja z całkiem innej kategorii – wiąże się z koniecznością przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, a następnie rozbudowanej farmakoterapii, właściwie dożywotniej. Z tego względu trudno przeszczep wątroby uznać za komparator dla Cuprenilu.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z treścią dostarczonej AK, w pierwszej kolejności przeprowadzony został przegląd systematyczny pod kątem opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. Przeszukano bazy Medline, Embase i The Cochrane.

Strategia wyszukiwania polegała na odnalezieniu rekordów odnoszących się równocześnie do wnioskowanej interwencji (D-penicylamina) i wskazania (choroba Wilsona). Wykorzystano indeksację publikacji wg słów

kluczowych MeSH i Emtree uzupełnioną o alternatywne nazwy substancji/produktu leczniczego i choroby. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były prawidłowymi operatorami logicznymi. Na wynik nałożono filtr typu publikacji, uzupełniając go o poszukiwania w wybranych polach słów odnoszących się do przeglądowej natury badania. Wskazano ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni, w których było ono przeprowadzane (02.05.2012), zawarto kompletny opis strategii i wyliczono liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł.

Podsumowując, w opinii analityków AOTM metodyka wyszukiwania opracowań wtórnych w dostarczonej analizie klinicznej była poprawna. Jedyne nieprawidłowości to:

- wyszukiwanie przeprowadziła jedna osoba (a nie min. dwie, jak zalecają Wytyczne),
- nie zawsze konsekwentnie stosowano nawiasy, ale, jak sprawdzili analitycy Agencji, nie zaburzyło to składni algorytmu ani nie wpłynęło na wynik przeszukiwania,
- podano, że do przedostatniej rundy selekcji (po przeglądzie tytułów i abstraktów) doszło 5 publikacji, z czego odrzucono 2 ze względu na dostępność jedynie protokołów przeglądu systematycznego Cochrane i 2 ze względu na brak pełnych tekstów, ostatecznie otrzymując 2 (a nie jedno, jak wynika z rachunku odejmowania), w tym jedno będące uwzględnioną już rekomendacją EASL. Jest to niezgodność ($2+2+2=6$, a nie 5), być może wynikająca z nieprecyzyjnego opisu lub błędu literowego. Nie ma ona jednak istotnego znaczenia, bowiem analitycy Agencji, powtarzając przeszukiwania, nie zidentyfikowali innych adekwatnych przeglądów systematycznych.

Wyniki wyszukiwania

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę ujawniło, że:

- w bazie Cochrane dostępne są protokoły dwóch przeglądów systematycznych dotyczących leczenia choroby Wilsona z uwzględnieniem D-penicylaminy, ale prace nad nimi nie zostały jeszcze zakończone:
 - Firwana B et al: Medical therapeutic agents for Wilson's disease. III/2011
 - Chen L et al: Penicillamine for Wilson's disease. III/2012.
- jedynym dostępnym przeglądem systematycznym dotyczącym przedmiotu wniosku jest praca Wiggelinkhuizen 2009.

Analitycy ATOM przeprowadzili własne wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w dowolnym czasie w dowolnym języku w bazach Medline, Embase i The Cochrane. Wykorzystano zweryfikowane pozytywnie algorytmy wnioskodawcy (po korekcji składniowej). Nie odnaleziono publikacji innych niż wskazane przez wnioskodawcę, w tym żadnych z okresu po 02.05.2012. Sprawdzono, że prace nad dwoma wskazanymi przeglądami Cochrane nie zostały zakończone (stan na 06.12.2012)

Wnioski z przeglądu opracowań wtórnych

Autorzy przeglądu Wiggelinkhuizen 2009 przeszukali bazy Medline, Embase i The Cochrane do stycznia 2008 r. (ograniczając się do prac opublikowanych do 2007.12.31., włącznie) pod kątem zastosowania D-penicylaminy, trientyny, tetratiomolibdenianu i soli cynku w leczeniu choroby Wilsona. Założyli ponadto, że do przeglądu kwalifikowane będą publikacje opisujące obserwacje pacjentów trwające min. 3 miesiące i o wyraźnie podanej liczebności grup terapeutycznych. Skuteczność kliniczną zdefiniowano jako zdolność terapii do łagodzenia lub znoszenia objawów choroby Wilsona, przy czym wynik leczenia musiał być oceniany po co najmniej 3 miesiącach obserwacji i przedstawiany w pięciostopniowej skali: 'asymptomatyczny' - 'poprawa' - 'bez zmian' - 'pogorszenie' - 'zgon'. Konieczność przeszczepienia wątroby uznawano za niepowodzenie/nieskuteczność leczenia.

Ostatecznie, do przeglądu Wiggelinkhuizen 2009 zakwalifikowano tylko 1 badanie kliniczne, Członkowska 1996, które określono jako randomizowane, oraz 7 obserwacyjnych badań prospektywnych i 5 retrospektywnych. Autorzy przeglądu stwierdzili, że:

- w odniesieniu do terapii stosowanych w zakwalifikowanych badaniach:
 - w 7 badaniach stosowano D-penicylaminę jako jedyne leczenie – w dawce 0,6-1,8 g/d (zazwyczaj 1 g/d) u łącznie 261 osób, ocena efektu następowała po średnio 64 miesiącach (zakres: 3-228 miesięcy),
 - w 4 badaniach oceniano sole cynku – podawano dawkę 50-275 mg/d (zazwyczaj 50-150 mg/d) u łącznie 249 osób, ocena efektu następowała po średnio 81 miesiącach (zakres: 3-323 miesiące),
 - w 2 badaniach D-p porównywano z solami cynku,
 - nie odnaleziono żadnych badań nad trientyną i tetratiomolibdenianem.
- odnalezione badania cechowała znaczna heterogenność i zróżnicowana jakość, nie było możliwe dokonanie pełnej analizy statystycznej.

- **w analizie skuteczności** na podstawie skumulowanych wyników:
 - D-penicylamina była skuteczna w leczeniu 100% (70/70) chorych z postacią przedkliniczną, 73,7% (42/57) z postacią wątrobową oraz 80,6% (58/72) chorych z postacią neurologiczną,
 - sole cynku były skuteczne odpowiednio u 100% (66/66), 55,6% (5/9) oraz 90% (9/10) leczonych pacjentów,
 - D-penicylamina u dzieci i dorosłych była skuteczniejsza niż sole cynku w zapobieganiu progresji choroby asymptomaticznej (przedklinicznej) oraz w indukcji poprawy w postaci wątrobowej choroby, szczególnie ostrej, sole cynku były z kolei efektywniejsze u osób z postacią neurologiczną.
- **w analizie bezpieczeństwa** na podstawie skumulowanych wyników działania lub zdarzenia niepożądane stwierdzono:
 - u 24,4% leczonych D-penicylaminą (50/205 pacjentów), przy czym u 12,7% pacjentów (26/205) miały one charakter ciężki, powodując konieczność zamiany leczenia,
 - u 12,5% (28/224) leczonych solami cynku, przy czym tylko u 0,9% (2/224) miały one charakter ciężki, powodując konieczność zamiany leczenia; działania te były ograniczone do przewodu pokarmowego i występowały tylko po przyjęciu siarczanu cynku.

Autorzy przeglądu podkreślają, że do pełnej i wiarygodnej oceny metod terapii choroby Wilsona potrzebne jest wykonanie randomizowanych badań klinicznych wg współczesnych standardów metodologicznych, co w tym przypadku oznaczać musi badania wieloośrodkowe.

Komentarz analityka Agencji

Przegląd Wiggelinkhuizen 2009 pozostaje jedynym dostępnym przeglądem systematycznym dotyczącym leczenia choroby Wilsona (stan na 06.12.2012). Praca ta została sfinansowana częściowo z 6 Programu Ramowego EC (EuroWilson, numer LSHM-CT-2004-503430), ale ponieważ pozostałych źródeł finansowania nie wskazano, a kwestie możliwego konfliktu interesów przemilczano, niezależność tego przeglądu pozostaje niejasna.

Przegląd ten został prawidłowo omówiony przez autora AK (jedyny drobny błąd to pominięcie stanu „poprawa” w zacytowanej skali oceny efektu leczenia). Wnioski odzwierciedlają rzeczywisty stan wiedzy na temat terapii stosowanych w chorobie Wilsona.

Autorzy przeglądu zwracają uwagę na istnienie tylko jednego niezaślepionego badania klinicznego. Jednakże, zdaniem analityka Agencji, badanie to nie było randomizowane (choć takim statusem cieszy się powszechnie w piśmiennictwie i tak zostało zakwalifikowane w omawianym przeglądzie oraz w AK), ani nawet pseudorandomizowane – autorzy publikacji opisującej to badanie sami przyznają, że wprawdzie mieli zamiar kwalifikować pacjentów naprzemiennie do obu grup (co jest najprostszą metodą pseudorandomizacji), ale ostateczną decyzję podejmował lekarz prowadzący. To zaś grozi wprowadzeniem niezamierzonej tendencyjności. Dostępne dane wskazują zatem, że brak jest odpowiedniej jakości badań klinicznych nad zastosowaniem D-penicylaminy w chorobie Wilsona.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autor AK wskazał, że w pierwszej kolejności do puli publikacji przeznaczonych do własnego przeglądu systematycznego włączył badania pierwotne uwzględnione w jedynym zidentyfikowanym, wiarygodnym przeglądzie systematycznym (Wiggelinkhuizen 2009). Następnie, przeprowadził przegląd medycznych baz danych (Medline, Embase, Cochrane), w wyniku którego uzyskał badania nieujęte w w/w opracowaniu. Sprawdził również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej (rejestry badań klinicznych), a także przeszukał piśmiennictwo zawarte w doniesieniach opisujących wyszukane badania w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. W trakcie wyszukiwania konsultował się z ekspertem klinicznym (██████████) w celu odnalezienia dodatkowych opracowań. Odnalezione pierwotne badania oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

Przedstawiona przez autora AK strategia wyszukiwania badań pierwotnych zawiera dokładny opis zastosowanych metod: wymienia przeszukane medyczne bazy danych, wskazuje ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni, w których było ono przeprowadzane, obejmuje kompletny opis strategii i wylicza liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł.

W pierwszej kolejności poszukiwano rekordów zawierających jednocześnie odniesienie do wnioskowanego preparatu (D-penicylamina) oraz do założonego wskazania (choroba Wilsona). Wykorzystano indeksację publikacji wg słów kluczowych MeSH i Emtree, uzupełnioną o poszukiwania alternatywnych nazw leku i choroby w wybranych polach. Hasła wybrano i wprowadzono prawidłowo, połączono prawidłowymi operatorami Boole'a. Nie wprowadzono żadnych dodatkowych ograniczeń, w tym ograniczeń ze względu na język, typ i czas publikacji, rodzaj badania czy wybór komparatora. Data odcięcia to 04.05.2012.

Autor AK wyjaśnia, że nie wprowadził dodatkowych kryteriów do algorytmu przeszukiwania, biorąc pod uwagę rzadkość choroby oraz dość dawne już wprowadzenie leku na rynek (i wynikający z tego niedostatek badań klinicznych najwyższej jakości). Wprowadzenie takich kryteriów mogłoby nieść za sobą konsekwencje pominięcia jakiegokolwiek publikacji na poszukiwany temat.

Po samodzielnym przejrzaniu tytułów i streszczeń autor AK odrzucił 1778 z wstępnie wyszukanych 1856 pozycji. Po eliminacji powtórzeń na podstawie przeglądu pełnego tekstu odrzucił kolejne 9 (załączono ich listę i argumentację za wykluczeniem) i do analizy zakwalifikował wstępnie 73, z czego 63 pominął ze względu na brak dostępu do pełnych tekstów. W wyszukiwaniu ograniczył się do publikacji w językach angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, a także do badań dotyczących ludzi.

Komentarz analityka Agencji

Strategia wyszukiwania przedstawiona w AK jest bardzo szeroka i jest mało prawdopodobne, by próby jej dalszego rozszerzenia przyniosły kolejne publikacje na temat, za czym przemawia także liczba rekordów odnajdowanych na etapach pośrednich przeszukiwania. Zastąpienie haseł dotyczących choroby Wilsona hasłem „copper”[Mesh] w PubMed nie dodało do wyników żadnych nieznanych dotąd rekordów. Zastąpienie haseł odnoszących się do choroby Wilsona hasłami („Liver”[MeSH] OR „Liver Diseases”[MeSH]) przyniosło powiększenie puli rekordów o 613 pozycji, ale ich orientacyjne przejrzanie wskazuje, że nie zawierają publikacji istotnych dla przedmiotu wniosku.

Ponadto, zidentyfikowano następujące błędy i niedociągnięcia strategii:

- w składni algorytmów nawiasy nie zawsze stosowano konsekwentnie, ale, jak sprawdzili analitycy Agencji, nie zaburzyło to składni algorytmu ani nie wpłynęło na wynik przeszukiwania,
- przeszukiwania dokonała jedna osoba (a nie min. dwie, jak zalecają Wytyczne),

Ponadto, nie załączono listy 63 publikacji nieocenianych w AK na podstawie pełnych tekstów ze względu na brak dostępu do tych tekstów, analitycy Agencji nie byli w związku z tym w stanie podjąć próby samodzielnego wyszukania tych doniesień. Jakkolwiek, w wyniku wykonanego przez analityków Agencji przeglądu za pomocą pozytywnie ocenionej strategii autora AK zauważono, że wiele publikacji (niemal połowa) dotyczących przedmiotu wniosku ukazało się przed 1991 rokiem (arbitralnie wybranym), zatem są to doniesienia, o które z racji wieku często nie uzupełniano baz informacji medycznych i które z racji postępu wiedzy medycznej mogłyby nie kwalifikować się jako te z najwyższego poziomu dowodów. Zauważyć też należy, że Wytyczne nie wymagają załączania listy publikacji nieujętych w przeglądzie systematycznym z powodu braku dostępności ich pełnych tekstów.

Powtórzenie przeszukiwania wg algorytmu AK, nakierowane na identyfikację nowych publikacji i wykonane od 05.05.2012 do 06.12.2012, przyniosło 18 dodatkowych rekordów, z których 2 są istotne i zostały omówione poniżej w pkt 3.3.5.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy na chorobę Wilsona, bez względu na wiek i postać choroby	-	Ponieważ większość procesu selekcji publikacji prowadzono ręcznie, nieokreślenie <i>a priori</i> kryterium liczebności stwarza ryzyko niekonsekwentnego lub tendencyjnego doboru badań, jednak ewentualny wpływ na wyniki nie może być duży ze względu na znaczne różnice w liczebności dużych badań (zawsze włączanych) oraz małych (potencjalnie wykluczanych w sposób tendencyjny)
Interwencja	D-penicylamina	-	Brak
Komparatory	- sole cynku, - trientyna, - placebo/BSC - także bez komparatora	-	Brak

	(badania jednoramienne)		
Punkty końcowe	istotne klinicznie	surogaty, takie jak wyniki obrazowania radiologicznego, parametry biochemiczne, badania genetyczne	Brak określenia, czym dla autora AK były punkty istotne klinicznie, jednakże ze względu na przyjęte kryteria wykluczenia widoczne jest, że dotyczyły one parametrów ważniejszych niż surogaty.
Typ badań	badania kliniczne (randomizowane lub nierandomizowane, zaślepione lub niezaślepione) lub obserwacyjne	-	Brak

3.3.1.3. Opis i jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autor AK do własnego przeglądu zakwalifikował ostatecznie 10 badań pierwotnych:

- oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia choroby Wilsona za pomocą D-p i/lub innych substancji leczniczych: Członkowska 1996, Członkowska 2005, Bruha 2010, Weiss 2011, Svetel 2009, Merle 2007, Durand 2001, Pellecchia 2003, Lowette 2010,

- oceniające jakość życia leczonych za pomocą D-p i/lub innych substancji leczniczych, ustabilizowanych pacjentów chorych na chorobę Wilsona: Svetel 2011.

Z przeszukiwania medycznych baz danych przeprowadzonego w Agencji wynika, że autor AK nie pominął żadnej pracy mogącej istotnie zaważyć na ocenie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

Oceniając pod względem jakościowym włączone badania zwrócić uwagę należy na ich niską lub nawet bardzo niską jakość, jeśli chodzi o możliwości jednoznacznych interpretacji danych, a mianowicie:

- brak jest jakichkolwiek badań klinicznych spełniających dzisiejsze normy wytyczno-prawne, a oceniających zastosowanie wnioskowanej interwencji w chorobie Wilsona. Jak słusznie zauważył autor AK, przy części z publikacji podawano wprawdzie, że pacjenci podpisywali formularz świadomej zgody, a badania uzyskiwały zgody komisji bioetycznych (co jest wymagane w celu prowadzenia badań klinicznych, a nie obserwacyjnych), jednakże opisany sposób ich prowadzenia (np. częsty brak jednoznacznych kryteriów włączenia i wykluczenia czy informacji o sposobie przydzielania pacjenta do danej terapii), a także długotrwały ich przebieg (do najczęściej kilkunastu, ale także w pewnych przypadkach – kilkudziesięciu lat) wskazują na obserwacyjny charakter. Jak wskazano przy wcześniejszej omawianych wynikach przeglądu systematycznego Wiggelinkhuizen 2009, jedno z badań – Członkowska 1996 – jest w literaturze przedmiotu uważane za badanie kliniczne randomizowane – rozdział pacjentów do grup D-p i Zn w zamierzeniu o równej liczebności sugeruje z góry założony plan badania, co nie może mieć miejsca w przypadku prowadzenia badania obserwacyjnego. Jednakże równocześnie dopuszczono, by ostateczną decyzję podejmował lekarz prowadzący, co wprowadza czynnik nieprzypadkowości o trudnym do oszacowania wpływie na wyniki. Ponadto, badanie to trwało ok. 12 lat, nie ma też w publikacji je opisującej wzmianki o konieczności podpisywania przez pacjentów wymaganych prawem dokumentów czy uzyskania zgód stosownych instytucji. W związku z powyższym, można je z pewną ostrożnością uznać co najwyżej za badanie kliniczne z dwoma równoległymi grupami, ale nie – randomizowane.
- nie istnieją badania, w których bezpośrednio porównano jakąkolwiek uznaną interwencję terapeutyczną (D-p, Tn lub sole Zn) z placebo lub naturalnym przebiegiem choroby. Porównanie takie można prowadzić tylko do kohorty pacjentów z okresu, gdy nie znano żadnego leczenia przyczynowego, lub do serii zebranych przypadków przerwania prawidłowego (i skutecznego) leczenia. Wartość dowodowa takiej analizy może być teoretycznie dyskusyjna, tym niemniej warto wskazać, że:
 - przed wprowadzeniem terapii środkami chelatującymi chorzy na chorobę Wilsona przeżywali zwykle 2-5 lat od momentu pojawienia się objawów – serię 25 takich przypadków z literatury zebrał Denning i wsp. (Denning 1988), najdłuższe przeżycie wynosiło w niej 7 lat od pojawienia się objawów. Współcześnie przeżycie leczonych pacjentów jest zbliżone lub identyczne do przeżycia populacji ogólnej (Bruha 2011),
 - wprowadzenie D-p do terapii nastąpiło po przeprowadzeniu doświadczalnego leczenia trzech osób w 1956 r. Jedna z nich, kobieta, przeszła od razu na długotrwałe leczenie D-p, żyła co najmniej do 2008 roku (ponad 50 lat od rozpoznania, w tym czasie urodziła i wychowała 3 dzieci) (Walshe 2009)
 - do 1979 r. w ostrej niewydolności wątroby spowodowanej przez chorobę Wilsona chorym nie podawano D-p. Po tym czasie zaczęto stosować D-p, ale u pacjentów niemających jeszcze encefalopatii. Durand i wsp. porównali dwie grupy chorych – sprzed i po 1979 roku: w pierwszej

znalazło się 4 chorych, wszyscy rozwinęli encefalopatię i zmarli, w drugiej do 2001 r. zebrano 11 pacjentów – po podaniu D-p tylko jeden wymagał pilnego przeszczepienia wątroby, stan pozostałych znacznie się poprawił i żyli oni w momencie zakończenia obserwacji trwającej 2-13 lat (Durand 2001).

- zaprzestanie terapii środkami chelatującymi (gdy była ona skuteczna) prowadzi w ciągu kilku lat do pełnoobjawowej niewydolności wątroby i śmierci, o ile nie dojdzie do przeszczepienia wątroby. Serię 11 takich przypadków przedstawił Scheinberg i wsp. (Scheinberg 1987) – 8 z 11 chorych zmarło po średnio 2.6 roku od odstawienia leku, podczas gdy w serii 13 chorych, których leczenie D-p zmieniono planowo na trientynę, po obserwacji trwającej 2-15 lat był tylko jeden zgon, spowodowany wypadkiem komunikacyjnym.
- we włączonych badaniach obserwacyjnych można wskazać konkretne wady utrudniające ich interpretację i zbiorczą analizę:
 - potencjalnie znaczny odsetek błędnych rozpoznań choroby Wilsona, zwłaszcza w okresie przed zidentyfikowaniem defektu genetycznego i wprowadzeniem badań molekularnych. Jest to typowy problem wszelkich badań, ale jego skala może być różna: np. w kohorcie chorych kierowanych w okresie 1957-1987 do referencyjnego ośrodka Addenbrooke's Hospital w Cambridge na 189 podejrzeń neurologicznej postaci choroby Wilsona rozpoznanie potwierdzono w 137 (72%), przy czym 33 z pozostałych 52 osób (33/189 referowanych, czyli 17%) przybyły nie z podejrzeniem, lecz z wcześniej definitywnie rozpoznaną chorobą Wilsona, a 12 z nich przyjmowało już D-penicylaminę (Walshe 1995).
 - niejednorodne kryteria podziału choroby na postaci, co staje się istotne, gdy od postaci choroby ma zależeć wybór zalecanej terapii, jak to jest proponowane w rekomendacjach EASL i AASLD. Najnowsza klasyfikacja zaproponowana przez Ferenciego (Ferenc 2003) do postaci wątrobowej H zalicza tylko przypadki bez żadnych zaburzeń neurologicznych (dzieląc je następnie na ostre H1 i przewlekłe H2), natomiast zaburzenia neuropsychiczne N klasyfikuje się jako N1 (gdy współistnieją objawy wątrobowe) lub N2 (gdy ich nie ma). Podział ten nie znajduje jednak odzwierciedlenia w wytycznych EASL ani AASLD, zaś w publikacjach spotyka się:
 - a. podział na postać neurologiczną i wątrobową na podstawie dominujących objawów (trudno wykluczyć wtedy sytuację, gdy część przypadków N1 wchodzi do grupy H2, rzadziej H1) (np. Svetel 2011; Lowette 2010 (8/16 osób z grupy wątrobowej miało objawy neuropsychiczne), Merle 2007, Pellecchia 2003 (12/13),
 - b. podział na postać neurologiczną (odpowiadającą N2), wątrobową (zwykle H2) oraz mieszaną (N1) (Svetel 2009; Weiss 2011),
 - c. wyodrębnianie postaci z zaburzeniami psychiatrycznymi (przypadki te powinny być klasyfikowane jako N1 lub N2) (Członkowska 1996, Członkowska 2005).
 - mnogość wariantów terapii (D-p, sole Zn, Tn, D-p + sole Zn, a nawet Tn + sole Zn) w sytuacji dużej rzadkości choroby, co w połączeniu z podziałem na typy H i N dzieli grupę badaną na podgrupy o liczności wykluczającej przeprowadzenie jakiegokolwiek analizy statystycznej (Pellecchia 2003, Lowette 2010; również w badaniu Weiss 2011 wyodrębniano małe podgrupy).
 - zmiana leczenia w trakcie badania (przechodzenie pacjentów między grupami) spowodowane najczęściej nieskutecznością kliniczną albo nietolerancją leku, musi być dopuszczona (w badaniach retrospektywnych w ogóle nie może być uniknięta), ale powinna być starannie rejestrowana i raportowana. Wzorcową analizę tego typu przeprowadzili Weiss i wsp. (Weiss 2011) uznając każdą zmianę leku za rozpoczęcie nowego epizodu terapeutycznego i niepowodzenie poprzedniego (z uwzględnieniem przyczyny niepowodzenia: nieskuteczność, nietolerancja, inne). W opisach niektórych badań nie ma danych pozwalających dokładnie prześledzić zmiany leków w trakcie badania (np. Merle 2007 – aż 48% badanych zmieniało lek, z czego 11% dwukrotnie; Svetel 2009, Członkowska 2005).
 - ryzyko tendencyjnego doboru postaci choroby ze względu na prowadzenie badań w jednym profilowanym ośrodku lub kilku ośrodkach o jednakowym profilu klinicznym – np. do badania Svetel 2009 włączeni byli pacjenci prowadzeni głównie w ośrodkach neurologicznych, do badania Merle 2007 – w ośrodku gastroenterologicznym.
- w wielu publikacjach informacje na temat bezpieczeństwa podane są skrótowo lub praktycznie w ogóle nie ma danych na temat konkretnych efektów ubocznych stosowanych terapii (np. w badaniu Svetel 2009 podano jedynie, że terapia solami cynku była ogólnie lepiej tolerowana od terapii D-p).

Zdaniem analityka Agencji w takiej sytuacji próby zbiorczej analizy wyników zebranych badań obserwacyjnych byłyby obciążone zbyt dużym błędem i autor AK słusznie ich zaniechał. Również ocena wiarygodności zewnętrznej badań włączonych do analizy jest drugorzędna, ale warto podkreślić, że najlepsze z nich wykonano całkowicie w populacji polskiej (Członkowska 1996), a większość innych populacji nie różni się istotnie od populacji polskiej zarówno pod względem częstości występowania choroby, jak i sposobów jej leczenia (uwzględniając ich zmienność w czasie). Między populacjami istnieją różnice genetyczne (np. w rozpowszechnieniu poszczególnych alleli warunkujących rozwój choroby), ale nie ma dotąd jednoznacznego powiązania rodzaju mutacji i przebiegu choroby.

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę badań włączonych do AK, przy czym w opinii analityka Agencji, jako badania podstawowe powinny być traktowane te prowadzone na większych populacjach, a zatem badania Członkowska 1996, Członkowska 2005, Svetel 2009, Merle 2007, Bruha 2010, Weis 2011 oraz oceniające jakość życia badanie Svetel 2011, ze szczególnym uwzględnieniem badania Członkowska 1996 oraz Członkowska 2005 ze względu na przeprowadzenie ich na populacji polskiej. Pozostałe badania – Durand 2001, Pellechia 2003 i Lowette 2010 – ze względu na małą liczebność populacji można potraktować jako badania dodatkowe.

Zauważyć przy tym należy, że w dość wielu przypadkach trudno wskazać, czy dane badanie było prospektywne, czy retrospektywne – sposób opisu wielu badań niekiedy sugeruje, że były do pewnego momentu retrospektywne, a następnie prospektywne. Jest to istotne w kontekście kompletności i wiarygodności zebranych danych – z tego względu, jak wiadomo, wnioskowanie na podstawie analiz retrospektywnych powinno być ostrożniejsze. Analizując wyniki badań odstąpiono zatem od wprowadzania podziału interpretacyjnego na podstawie czasu, od którego zaczęto obserwacje pacjentów.

Ponadto, z opisu włączonych badań wynika, że pacjenci oceniani byli od początku leczenia – od jego pierwszej linii – poprzez kolejne terapie przez od kilku do kilkudziesięciu lat. **Zazwyczaj lekiem pierwszego wyboru była D-penicylamina.**

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Oceniane parametry
Badania podstawowe – efektywność kliniczna				
<p>Członkowska 1996</p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Polska) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - ZnSO₄ zmiana grupy przez: <ul style="list-style-type: none"> - 44% chorych z grupy D-p - 12% z grupy ZnSO₄ pseudorandomizacja (naprzemienność), ale z dopuszczalną i niedokumentowaną interwencją lekarza okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> - D-p: 6.9±3.7 - ZnSO₄: 4.6±3.1 	<p>D-penicylamina:</p> <p>początkowo (przez 2-3 tyg.) zwiększanie dawki od 0 g do 1.0-1.5 g/24h, następnie (do uzyskania poprawy klinicznej) dawka 1.0-1.5 g/24h, po uzyskaniu poprawy klinicznej dawka 0.75-1.0 g/24h</p> <p>ZnSO₄: 0.6-0.8 g/24h</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane rozpoznanie (w surowicy ↓[ceruloplazmina] i ↑[Cu], w moczu ↑Cu/24h; w wątpliwych przypadkach test z ⁶⁴Cu) początek leczenia po 1980r. pełna współpraca pacjenta <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d</p> <p>Liczebność grup (początkowa → końcowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem 77 D-p 34 → 19 <ul style="list-style-type: none"> - 10 nietolerancja → Zn - 5 nieskuteczność → Zn ZnSO₄ 33 → 29 <ul style="list-style-type: none"> - 1 nieskuteczność → D-p (→nieskuteczność → zgon) - 1 nieskuteczność → D-p (→poprawa) - 1 nietolerancja → D-p (→poprawa) - 1 nietolerancja → nieznanne 	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna (objawowa) w skali: <ul style="list-style-type: none"> - bezobjawowy - poprawa - stabilny - pogorszenie - zgon
<p>Członkowska 2005</p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Polska) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - ZnSO₄ okres obserwacji: średnio 5.3 roku 	<p>Nie podano dawki i schematu dawkowania</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane rozpoznanie (w surowicy ↓[ceruloplazmina] i ↑[Cu], w moczu ↑Cu/24h; w wątpliwych przypadkach test z ⁶⁴Cu) rejestracja w ośrodku w latach 1992-2003 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d</p> <p>Liczebność grup na początku: 164</p> <ul style="list-style-type: none"> D-p - 79 ZnSO₄ - 81 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie względem populacji ogólnej analiza przyczyn zgonów
<p>Bruha 2011</p> <p>Źródło finansowania: grant IGA MZ CR 9406/3 Czeskiego Ministerstwa Zdrowia</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Czechy) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - transplantacja wątroby (jako leczenie początkowe) - D-p - ZnSO₄ lub ZnAc - D-p + sole Zn 28 (25%) pacjentów zmieniło rodzaj leczenia. okres obserwacji: 15.1±10 	<p>D-p:</p> <p>początkowo (przez 4 m-ce) 0.150 g/24h, następnie (przez 2 m-ce) zwiększanie dawki do 0.6-1.2 g/24h, potem dawka 0.6-1.2 g/24h</p> <p>sole Zn: 0.150 g/24h</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie choroby na podstawie kryteriów z Lipska (Ferenci 2003) biopsja wątroby (z pomiarem stężenia Cu) u 104 ze 117 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d</p> <p>Liczebność grup (na początku → na końcu):</p> <ul style="list-style-type: none"> transplantacja : 3 D-p 99 → 71 <ul style="list-style-type: none"> - 19 do Zn 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie względem populacji ogólnej skuteczność kliniczna (objawowa) w skali: <ul style="list-style-type: none"> - bezobjawowy - poprawa - stabilny - pogorszenie - zgon

Konflikt interesów: brak informacji	lat (mediana 12.0; zakres 1–41 lat) Nie podano wyników wg podziału na rodzaj leczenia	D-p + sole Zn: Nie podano dawki i schematu dawkowania	- 9 do D-p + sole Zn ◦ Zn 13 → 32 ◦ D-p + sole Zn 2 → 11	
Svetel 2009 Źródło finansowania: granty 145057 i 145045 Ministerstwa Nauki i Techniki Republiki Serbskiej Konflikt interesów: nie występuje	◦ liczba ośrodków: 5 (Serbia) ◦ grupy: - D p - ZnSO ₄ - D-p, okresowo ZnSO ₄ (dane nie są kompletne, m.in. z powodu wojny bałkańskiej), część danych o pacjentach odrzucili autorzy bez podania przyczyny; do zmiany leczenia doszło u >23/118 (19%) chorych) ◦ okres obserwacji: 11.1±8.8 lat ◦ czas leczenia: 10.2±8.6 lat	D-p: 0,45±0,378 g/24h, ZnSO ₄ : 0.3 g/24h D-p na przemian z ZnSO ₄ : nie podano dawki i schematu dawkowania	Kryteria włączenia: ◦ ↓[ceruloplazmina] w surowicy i ↑[Cu] w surowicy, ↑Cu/24h w moczu, pierścieni K-F w badaniu oczu,; w wątpliwych przypadkach biopsja wątroby (na podst. Brewer et al: Wilson disease. Medicine (Baltimore) 1992; 71(3): 139–164) ◦ zgoda pacjenta Kryteria wykluczenia: b/d Liczebność grup (na początku → na końcu): ◦ ogółem: 142 → 112 (ale wiarygodne dane o leczeniu tylko dla ok. 110→80) ◦ D-p: 112 → 79, przyczyny zmiany leczenia: - brak leku (6) - brak pieniędzy na lek (6) - niezrozumienie zasad (3) - problemy psychiczne (3) - pogorszenie stanu (3) - zaburzenia hematologiczne (2) ◦ ZnSO ₄ : 9→10 ◦ D-p i ZnSO ₄ : 0→2 (jednak takiej liczebności tej grupy nie wyjaśniają dane z publikacji – szacowania własne analityków Agencji)	◦ 15-letni OS ◦ Średni OS
Weiss 2011 Źródła finansowania: Dietmar Hopp Foundation Young Investigator Grant of the Medical Faculty of the University of Heidelberg Konflikt interesów: nie występuje	◦ liczba ośrodków: 2 (Niemcy i Austria) ◦ grupy: - środki chelatujące (Ch: D-p lub T) - sole Zn - śr. chelatujące + Zn (ChZn: D-pZn lub TZn) ◦ okres obserwacji: 17.1 lat (0.4–54.1) Nie podano wyników wg podziału na rodzaj leczenia	Nie podano dawki i schematu dawkowania	Kryteria włączenia: ◦ rozpoznanie choroby na podstawie kryteriów z Lipska (Ferenci 2003) Kryteria wykluczenia: ◦ niepewne rozpoznanie Liczebność grup na początku: ◦ ogółem - 288 ◦ Ch - 244 [D-p - 220, Tn - 24] ◦ sole Zn - 23 ◦ ChZn -14 [D-pZn - 11, TnZn - 3] Liczba bloków terapeutycznych (okresów stosowania jednej terapii przez min. 6 miesięcy): ◦ ogółem - 481 ◦ Ch - 345 ◦ sole Zn - 95 ◦ ChZn - 41	◦ konieczność zmiany terapii ◦ działania o nasileniu wymagającym zmiany leczenia (łącznie, wyodrębniono jedynie nasilenie objawów neurologicznych)

<p>Merle 1997</p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Niemcy) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - Tn - sole Zn 78 (48%) pacjentów zmieniło rodzaj leczenia, w tym 18 więcej niż raz. okres obserwacji: 16.7 lat (1-51 lat) <p>Nie podano wyników wg podziału na rodzaj leczenia</p>	<p>D-p: 0.9–1.8 g/24h</p> <p>Tn: 0.9–2.1 g/24h</p> <p>sole Zn: 0.15–0.25 g/24h</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie choroby zgodnie z Roberts, Hepatology 2003; 37(6): 1475 zgoda pacjenta <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d</p> <p>Liczebność grup (na początku→(łączna)→na końcu):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem - 163 D-p - 138 → 63 <ul style="list-style-type: none"> - 39 do Tn - 34 do soli Zn Tn- 9-> (59) → 44 sole Zn - 13 → (67) → 45 (1 zgon – cholangiocarcinoma) przeszczepienie wątroby 3 (2 zgony) ->8 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana stanu klinicznego (polepszenie-stabilizacja-pogorszenie) rejestracja wszystkich działań niepożądanych
Jakość życia				
<p>Svetel 2011</p> <p>Źródło finansowania: granty 145057 i 145045 Ministerstwa Nauki i Techniki Republiki Serbskiej</p> <p>Konflikt interesów: nie występuje</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Serbia) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - sole Zn - D-p + Zn - Tn okres obserwacji: nd. - ocena stanu bieżącego; chorzy byli leczeni średnio 11.3±8.2 roku <p>Nie podano wyników wg podziału na rodzaj leczenia</p>	<p>Nie podano dawki i schematu dawkowania</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane rozpoznanie (w surowicy ↓[ceruloplazmina] i ↑[Cu], w moczu ↑Cu/24h; w biopsji wątroby ↑[Cu], obecność pierścienia K-F w badaniu oka za pomocą lampy szczelinowej) ciągłe leczenie farmakologiczne choroba stabilna klinicznie <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka depresja (1) uraz głowy z utratą świadomości (1) <p>Liczebność grup: 60</p> <ul style="list-style-type: none"> D-p - 39 sole Zn - 8 D-p + sole Zn - 12 Tn - 1 	<ul style="list-style-type: none"> HQoL oceniane za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> - Global Assessment Scale for WD (GAS for WD) - Mini Mental State Examination (MMSE) - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) - Medical Outcomes Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)
Badania dodatkowe				
<p>Durand 2001</p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 3 (właściwie 1; drugi ośrodek odesłał 2 chorych do pierwszego, a w trzecim leczono 1 osobę) grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - przeszczepienie wątroby w trybie pilnym - leczenie objawowe (BSC - best supportive care) okres obserwacji: 6 lat (0.25-12) w przypadku tych, którzy przeżyli ostrą 	<p>D-p: wstępna dawka 0.3 g/24h, w ciągu 20 dni dawka stopniowo zwiększana do 2.4 g/24h</p> <p>BSR – nie podano żadnych danych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie choroby Wilsona na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> - w surowicy ↓[ceruloplazmina] LUB - w moczu ↑Cu/24h LUB - w biopsji wątroby ↑[Cu] LUB - obecność pierścienia K-F w badaniu oka za pomocą lampy szczelinowej) i dodatni wywiad rodzinny objawy od <2 mies. niedokrwistość hemolityczna ([Hb]<110 g/l i >150 000 retikulocytów w 1 mm³ krwi) w chwili przyjęcia poziom protrombiny <50% w chwili przyjęcia <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie

	fazę choroby		Liczebność grup: 17: <ul style="list-style-type: none"> ◦ BSC - 4 ◦ przeszczepienie wątroby - 2 ◦ D-p - 11 (1 miał po ok. miesiącu przeszczepioną wątrobę) 	
Pelecchia 2003 Źródło finansowania: nie podano Konflikt interesów: brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> ◦ liczba ośrodków: 1 ◦ grupy: <ul style="list-style-type: none"> - D-p - D-p + sole Zn ◦ okres obserwacji: średnio 10.1 roku dla D-p, 6.5 roku dla D-p + soli Zn 	D-p: początkowo (przez 2-3 tyg.) dawka rosnąca od 0 g/24h do 1.2-3.0 g/24h, następnie (przez 1 m-c) dawka 1.2-3.0 g/24h (pod kontrolą wydalania Cu z moczem), potem 0.6-0.9 g/24h sole Zn: 0.150 g/24h D-p + sole Zn: nie podano dawki i schematu dawkowania	Kryteria włączenia: b/d Kryteria wykluczenia: b/d Liczebność grup: 30 (18): <ul style="list-style-type: none"> ◦ zgony wkrótce po rozpoznaniu - 5 ◦ utrata z follow-up - 7 ◦ D-p -18 → 7 ◦ D-p + sole Zn - 0 → 11 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ przeżycie ◦ zmiany stanu klinicznego ◦ rejestrowano działania niepożądane
Lowette 2010 Źródło finansowania: nie podano Konflikt interesów: nie występuje	<ul style="list-style-type: none"> ◦ liczba ośrodków: 1 (2 oddziały jednego szpitala) ◦ grupa: 1 – D-p ◦ okres obserwacji: 15.6±12 lat 	D-p: średnia dawka podtrzymująca 1.170±0.365 g/24h (pod kontrolą dobowego wydalania Cu z moczem)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ◦ kryteria z Lipska (Ferenci 2003) Kryteria wykluczenia: b/d Liczebność grup (początkowo → w trakcie → końcowo): <ul style="list-style-type: none"> ◦ ogółem - 24→24 ◦ D-p - 23 → 24 → 21 ◦ sole Zn - 1 → 0 → 3 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ przeżycie ◦ zmiany stanu klinicznego ◦ rejestrowano działania niepożądane

3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Szczegółowe dane z badań włączonych do opracowania autor AK przedstawił w tabelach oraz omówił w tekście. Ze względu na dużą heterogenność między poszczególnymi badaniami, jak wskazano powyżej, słusznie odstąpił od pełnej analizy statystycznej, a ze względu na niską jakością wyników, także od szacowań parametrów względnych czy bezwzględnych i poprzestał na prezentacji ich takimi, jak były przedstawione w publikacjach.

Ze względu na niewiele danych na temat bezpieczeństwa i często niską ich jakość, przedstawiono łącznie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badania podstawowe

Badania na populacji polskiej – Członkowska 1996 oraz Członkowska 2005

Oba badania prowadzone były na populacji polskiej, na pacjentach prowadzonych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Do badania **Członkowska 1996** włączani byli pacjenci z rozpoznaną chorobą począwszy od 1980 roku. Celem badania była ocena leczenia ChW za pomocą D-penicylaminy (produkt leczniczy Cuprenil) vs siarczan cynku (produkt leczniczy Zincteral). Wybór leku zależał od lekarza prowadzącego, jednak badacze dążyli do uzyskania równej liczby pacjentów leczonych za pomocą D-p oraz ZnSO₄ i utrzymania obranej terapii, o ile było to możliwe.

Gdy wziąć pod uwagę analizę ITT, a więc niezależnie od tego, czy początkowa terapia uległa zmianie czy kontynuowana była w ramach podtrzymania, obie grupy badane – D-p oraz ZnSO₄ – nie różniły się zasadniczo pod względem cech demograficznych. Średnia wieku wynosiła ok. 29 lat, czas trwania choroby – do ok. 2 lat, nieco ponad 70 % chorych na początku leczenia wykazywało neurologiczną postać choroby, a tylko jeden pacjent – psychiatryczną. Obie grupy nie różniły się również zasadniczo pod względem obrazu klinicznego choroby, aczkolwiek zauważyć można, że do grupy ZnSO₄ częściej niż do grupy D-p kwalifikowani byli pacjenci od początku asymptotyczni (w grupie ZnSO₄ takich pacjentów było 8, a w grupie D-p – 3), co wskazuje, że D-p podawana była częściej chorym w gorszym stanie. Średni czas leczenia D-p był również dłuższy niż ZnSO₄ (6,3 lat vs 4,6 lat).

Ostatecznie w analizie ITT oceniono 67 pacjentów – do grupy D-p weszły 34, a do grupy ZnSO₄ – 33 osoby. Zbiorcze wyniki badania prezentuje tabela poniżej – są one przedstawione w postaci analizy ITT oraz w przeliczeniu na pacjentów, którzy kontynuowali zadane leczenie do końca okresu obserwacji.

Tabela 9. Wyniki badania Członkowska 1996

Wynik leczenia	Populacja ITT		Pacjenci kontynuujący leczenie	
	D-p N=34 (95% CI)	ZnSO ₄ N=33 (95% CI)	D-p N=19 (95% CI)	ZnSO ₄ N=29 (95% CI)
Pacjent asymptotyczny	13a 38% (22-56)	12d 36% (20-54)	7c 37% (16-61)	11b 38% (20-54)
Poprawa	14 41% (25-60)	15 45% (28-56)	6 32% (12-56)	12 42% (26-61)
Bez zmian	1 3% (0-15)	-	1 5% (0-26)	3 10% (0-27)
Pogorszenie	3 9% (0-24)	2 6% (0-19)	2 10% (0-33)	-
Zgon	3 9% (0-24)	4 13% (0-28)	3 15% (0-39)	3 10% (0-27)

Liczba pacjentów przedklinicznych przed leczeniem: a – 3, b – 8, c – 2, d – 8.

Analiza ITT wskazuje, że nie ma większych różnic w wynikach leczenia obiema terapiami. Brak objawów oraz poprawa wystąpiły u zdecydowanej większości osób zarówno w grupie D-p, jak i ZnSO₄ (odpowiednio 79% i 81%).

Rezygnacja z leczenia ponad 3-krotnie częściej występowała w grupie D-p niż ZnSO₄, wynik był istotny statystycznie (15 osób, 43%, 95% CI: 22-62 vs 4 osoby, 12%, 95% CI: 0-28, p<0,003) i spowodowana była:

- w grupie D-p: trombocytopenią (n=2), leukopenią (n=1), wysypką skórą (n=5), bólem brzucha (n=2) i niezadowolającymi efektami leczenia (n=5).

- w grupie ZnSO₄: anemią (n=1), bólem brzucha (n=1), pogorszeniem (n=1) i brakiem poprawy (n=1).

Do końca okresu obserwacji (ok. 12 lat – do 1992 roku) 48 chorych kontynuowało leczenie: 19 (56% z 34) w grupie D-p i 29 (88% z 33) w grupie ZnSO₄.

W odniesieniu do wyników dla pacjentów kontynuujących leczenie, cechy demograficzne rozłożone były równomiernie między grupami. U osób bez objawów klinicznych na początku badania nie odnotowano pogorszenia stanu klinicznego. U 5 i u 3 pacjentów, u których w momencie włączania leczenia odpowiednio D-p i ZnSO₄ występowały objawy, uzyskano ich wycofanie. Liczba chorych z brakiem objawów lub poprawą była większa w grupie ZnSO₄ (83%) niż w grupie D-p (69%), przy czym różnice te wynikają z liczby osób wykazujących poprawę (32% w grupie D-p oraz 42% w grupie ZnSO₄). Obie grupy nie różniły się również zasadniczo pod względem obrazu klinicznego choroby, aczkolwiek podobnie jak w analizie ITT widać, że w grupie ZnSO₄ było więcej osób w fazie przedklinicznej choroby, niż w grupie D-p (8 vs 2).

Do badania **Członkowska 2005** rekrutowani byli pacjenci zdiagnozowani i leczeni w latach 1992–2003, a jego celem była ocena przyczyn śmierci oraz przeżycia pacjentów z chorobą Wilsona względem przeżycia polskiej populacji ogólnej.

Do badania weszło 164 pacjentów, z czego 4 nie podjęło leczenia farmakologicznego z powodu późnego rozpoznania i zgonu (n=2) oraz przeszczepu wątroby (n=2). Pozostałych 160 pacjentów leczonych było D-p lub ZnSO₄, przy czym na początku leczenie obiema terapiami przyjmowało mniej więcej tyle samo osób (odpowiednio 79 oraz 81).

Publikacja nie podaje pełnej charakterystyki pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup, trudno więc ocenić, jak rozłożone były cechy demograficzne i kliniczne między nimi. Wiadomo jedynie, że średni wiek w chwili diagnozy wynosił 24,8 lat, postać neurologiczna i hepatologiczna występowała u ok. 40% chorych każda, postać przedkliniczna – u niecałych 20%, tylko 3 osoby wykazywały postać psychiatryczną.

Publikacja podaje natomiast charakterystyki wszystkich 20 pacjentów, którzy zmarli:

- w momencie diagnozy osoby te były w wieku od 18 do 48 lat, w stadium zazwyczaj umiarkowanego lub znacznego nasilenia objawów, w tym w 10 przypadkach w stanie terminalnym,
- 4 osoby przyjmowały tylko ZnSO₄, 7 osób – tylko D-p, 3 – najpierw ZnSO₄, później D-p, 1 najpierw D-p, później ZnSO₄, 2 najpierw D-p, później tetratiomolibdenian, 1 najpierw ZnSO₄, później D-p, a następnie tetratiomolibdenian, 2 osoby nie przyjęły żadnego leczenia,
- zazwyczaj nie odnotowywano polepszenia mimo wdrożenia leczenia farmakologicznego,
- śmierć następowała od 1 do 14 miesięcy od rozpoznania (z wyjątkiem jednej osoby, która zmarła po 5 latach w wyniku wypadku samochodowego).

Ogółem, 12% pacjentów zmarło w trakcie 11 lat obserwacji, a spośród nich – 6 osób z nienasilonymi objawami i pomimo wdrożenia leczenia farmakologicznego natychmiast po diagnozie. Wśród głównych powikłań i przyczyn zgonu pojawiały się niewydolność wątroby oraz zapalenie płuc, a następnie psychozy.

W odniesieniu do analizy przeżycia, posługiwano się parametrem RSR – Relative Survival Rate, który stanowi stosunek przeżycia populacji badanej do przeżycia ogólnej populacji polskiej z 95% CI, gdzie wynik $p < 0,05$ wskazuje na istotne różnice między grupami. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 10. Wyniki badania Członkowska 2005

	RSR	
Wszyscy pacjenci ogółem (n=164)	0,939 (95% CI: 0,885-0,990), różnica vs populacja ogólna = 6,1%	
Pacjenci przyjmujący D-p (n=79)	0,982 (95% CI: 0,875-1,003)	p=0,26
Pacjenci przyjmujący ZnSO ₄ (n=81)	0,936 (% CI: 0,811-0,986), różnica vs populacja ogólna = 6,4%	

Wartość RSR dla całej populacji chorych z ChW bez względu na rodzaj wdrożonego leczenia farmakologicznego – D-p lub ZnSO₄ – wyniósł 0,939 dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 5,3 lata i wynik ten był istotny statystycznie, co wskazuje na ogólną przeżywalność w grupie badanej istotnie statystycznie niższą niż ogólnej populacji polskiej (95% CI: 0,885-0,990, różnica równa 6,1%). Publikacja nie podaje dokładnego poziomu istotności, jednak wartość RSR jest usytuowana dość blisko 1, a przedział ufności nie jest szeroki, zatem wartość p była prawdopodobnie bliska 0,05. Zatem różnica była istotna statystycznie, jednak nie była znaczna.

Analiza rozłączna w zależności od rodzaju wdrożonego leczenia farmakologicznego wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w przeżyciu chorych, u których jako leczenie pierwszoliniowe wdrożono D-p

(RSR=0,982, 95% CI: 0,875-1,003) oraz na istotnie statystycznie mniejsze przeżycie chorych, u których jako leczenie pierwszoliniowe zastosowano ZnSO₄ (RSR=0,936, 95% CI: 0,811-0,986, różnica równa 6,4%) w porównaniu do ogólnej populacji polskiej. Nie odnotowano przy tym istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ZnSO₄ a D-p (p=0,26).

Analiza przyczyn śmierci badanej populacji chorych wskazuje, że istotne jest wczesne rozpoznanie – połowa pacjentów, którzy zmarli (10/20), w chwili rozpoczęcia terapii była w stanie terminalnym.

Bruha 2010

Analiza przeżycia pacjentów z ChW względem populacji ogólnej było także celem badania Bruha 2010 przeprowadzonego na populacji czeskiej. Analizę tę przeprowadzono łącznie dla pacjentów stosujących D-p oraz sole cynku, aczkolwiek w momencie diagnozy, zatem na początku obserwacji, znacznie więcej pacjentów przyjmowało D-p. Kolejnym celem badania była ocena skuteczności leczenia ChW obiema terapiami.

Do badania włączono 117 pacjentów zdiagnozowanych w jednym z czeskich ośrodków w latach 1965 do 2008. Byli to pacjenci, którzy w latach 2000-2008 odbyli w ośrodku przynajmniej jedną wizytę kontrolną. Pacjenci byli średnio w wieku 38,5±11 lat (mediana 37, zakres 16–63) i byli obserwowani przez średnio 15,1±10 lat (mediana 12 lat, zakres 1–41). 55 osób wykazywało postać neurologiczną, 51 – hepatologiczną i 11 – bezobjawową choroby, a wiek w chwili wystąpienia objawów wynosił średnio 24,4±9,2, 16,5±7 oraz 18,9±6,1 lat, odpowiednio. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy wynosił 3,3 lata.

Jako terapię pierwszoliniową 99 osób stosowało D-p. Cynk był włączony jako pierwszy w leczeniu 15 chorych (8 z postacią wątrobową, 5 z neurologiczną, 2 bezobjawowych). 3 osoby przeszły zabieg przeszczepu wątroby. Wyniki leczenia postaci hepatologicznej choroby były lepsze niż postaci neurologicznej. Wśród pacjentów hepatologicznych, dwóch wykazało pogorszenie (4%), pozostali byli stabilni (n=7, 13,7%), wykazali poprawę (n=10, 19,6%) lub przeszli w stan bezobjawowy (n=32, 62,7%). Wśród pacjentów neurologicznych, dwóch wykazało pogorszenie (3,6%), stabilizacja bez poprawy obserwowana była u 15 osób (27,3%), poprawa – u 32 (58,2%), a objawy ustąpiły całkowicie u 6 osób (10,9%). W odniesieniu do przejścia pacjentów objawowych w stan bezobjawowy, wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie D-p niż w grupie soli cynku (p≤0,001).

U 8 chorych z postacią neurologiczną leczenie zmieniono z D-P na Zn z powodu braku skuteczności leczenia, u wszystkich spowodowało to stabilizację lub poprawę stanu klinicznego. Nie obserwowano braku skuteczności D-p u chorych z postacią wątrobową.

Krzywe zależności przeżycia od wieku przeprowadzone dla pacjentów ocenianych w badaniu oraz populacji czeskiej ogólnej wskazują na brak różnic istotnych statystycznie między grupami (p=0,95). Od 2000 do 2008 roku 4 pacjentów zmarło (2 na raka nerki, 1 na raka wątroby, 1 na postępującą postać neurologiczną).

W trakcie obserwacji u 10 chorych stosujących D-p wystąpiły działania niepożądane o ostrym nasileniu (niewydolność nerek – 4; zmiany skórne – 2; zaburzenia żołądkowo – jelitowe – 2; hipereozynofilia – 1; choroba układowa – 1), które spowodowały konieczność zmiany leczenia na cynk. Nieciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25 chorych leczonych D-p. Działania niepożądane w czasie stosowania siarczanu cynku były łagodne i dotyczyły głównie układu pokarmowego. Doprowadziło to do zmiany na octan cynku u łącznie 5 osób.

Svetel 2009

Celem badania Svetel 2009 była ocena 15-letniego przeżycia całkowitego, czynników prognostycznych i przyczyn śmierci chorych na ChW. Badanie prowadzone było na 142 chorych w 6 ośrodkach, zazwyczaj neurologicznych, w Serbii w latach 1980-2007 (obserwacja trwała ok. 11,1±8,8 lat). Wybór leku zależał od lekarza prowadzącego, jednak badacze zazwyczaj terapię rozpoczynali od włączenia D-p i to w postaciach neurologicznych choroby, a w 9 ostrych przypadkach hepatologicznych wdrożono preparaty cynku, jednakże w czasie wojny w Serbii, z powodu problemów z dostawami D-p, pacjentom podawano głównie preparaty cynku.

W 39 przypadkach (prawie 30%) terapia została wdrożona po min. 2 latach od pierwszych objawów, a więc u pacjentów, jak się powszechnie uważa, w gorszym stanie niż u takich, w których diagnoza stawiana jest szybciej, a 23 osób dobrowolnie przerwało terapię. Ponadto, pewien wpływ na przebieg leczenia mogło mieć prowadzenie w czasie trwania badania wojny na terenie Serbii i związane z tym występowanie trudności w dostępie pacjentów do leczenia i wyspecjalizowanych lekarzy.

W chwili rozpoznania średnia wieku pacjentów wynosiła 23,5±9,0 lat, a średni czas trwania choroby – 10,2±8,6 lat. Postawienie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia było o 18±30 miesięcy opóźnione w stosunku

do czasu wystąpienia pierwszych symptomów choroby. Dominowały postaci neurologiczna (39,7%) i hepatologiczna (36%), postać mieszana była rzadsza.

Po rozpoczęciu leczenia, 79% pacjentów wykazało stabilizację lub poprawę obrazu choroby. Przerwano podawanie D-p w 23 przypadkach z powodu: niedostępności leku w czasie wojny (n=6), problemów finansowych (n=6), braku zrozumienia schematu leczenia (n=3), problemów psychiatrycznych (n=3), pogorszenia (n=3) i zaburzeń hematologicznych (n=2).

Zbiorcze wyniki badania w odniesieniu do 15-letniego OS, a także średniego OS prezentuje tabela poniżej.

Tabela 11. Wyniki badania Svetel 2009 – 15-letni OS i średni OS

Charakterystyka	15-letnie prawdopodobieństwo (\pm SD)	P	Średni OS w latach (95% CI)
Całkowita liczba pacjentów	76,7 \pm 4,9%		25,7 (22,8-28,6)
Leczenie pierwszoliniowe			
D-p	78,3 \pm 6,1%	0,658	26,5 (22,8-30,2)
ZnSO ₄	66,7 \pm 17,2%		19,0 (13,3-24,8)
Mieszane	74,7 \pm 10,4%		24,2 (17,9-30,5)
Kontynuacja leczenia[^]			
Tak	75,2 \pm 7,2%	0,227	28,4 (25,0-31,8)
Nie	66 \pm 11,6%		23,9 (18,2-29,6)

[^] tylko dla pacjentów o wiarygodnych danych

Skumulowane prawdopodobieństwo 15-letniego przeżycia dla całej badanej grupy wynosiło 76,7% \pm 4,9% i nie da się przyrównać go do ogólnej populacji serbskiej ze względu na brak danych. Podobnie jak w badaniu Członkowska 2005, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w 15-letnim OS między pacjentami stosującymi D-p i ZnSO₄ jako leczenie pierwszoliniowe (p=0,658). Ponadto nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w 15-letnim OS w zależności od tego, czy pacjent kontynuował leczenie, czy nie, aczkolwiek publikacja wskazuje, że kalkulacje te robione były dla pacjentów o wiarygodnych danych bez wyjaśnienia, co to znaczy i ilu ostatecznie takich pacjentów było. Różnic istotnych statystycznie nie wykazano również w zależności od płci, wieku powyżej 26 i poniżej 25 r. ż., czy postaci choroby.

Autorzy publikacji zauważyli, że wśród 15 pacjentów, u których doszło do progresji choroby mimo leczenia, 60% przerwało leczenie w jakimś momencie terapii (w porównaniu do 16% z całej populacji), a średni czas od diagnozy do leczenia był dłuższy niż u pozostałych pacjentów i wynosił ok. 35 miesięcy.

W odniesieniu do czynników prognostycznych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zależności od leczenia pacjenta D-p czy ZnSO₄ lub terapią mieszaną czy jakichkolwiek innych parametrów branych pod uwagę – płci, wieku w chwili rozpoznania (powyżej 26 i poniżej 25 r. ż.), postaci choroby, kontynuacji leczenia.

Do końca okresu obserwacji 3 pacjentów utracono z badania i ze 139 pozostałych 30 zmarło (22%). Najczęstszą przyczyną śmierci była niewydolność wątroby (16 pacjentów) oraz rak (3 pacjentów). Zaobserwowano również wysoki odsetek samobójstw (4 pacjentów) i odsetek śmiertelności z tego powodu był 1,7 (95% CI: 0,1-3,3) razy większy niż oczekiwany w populacji serbskiej w oparciu o wiek.

Weiss 2011

Badanie Weiss 2011 jest największym populacyjnie badaniem włączonym do przeglądu. Stanowi analizę prowadzoną na chorych na ChW, leczonych w dwóch ośrodkach gastroenterologicznych w Austrii oraz w Niemczech w latach 1954-2008. Celem badania była ocena skuteczności długotrwałego leczenia ChW za pomocą terapii chelatujących, m.in. D-p, oraz soli cynku. Autorzy publikacji na ogół podają łączne wyniki dla chelatorów jako jednej grupy, jednakże w grupie tej chorzy leczeni D-p stanowią 90%.

Do badania włączono 288 pacjentów, ze średnią wieku w czasie ujawnienia się objawów wynoszącą ok. 17,5 roku (dla 218 pacjentów, autorzy publikacji nie wyjaśniają, o jakich pacjentów chodzi i dlaczego nie podano wyników dla wszystkich), a w czasie diagnozy – ok. 18,4 lat (średnie opóźnienie w rozpoznaniu wynosiło ok. 12,6 miesiąca). Pacjenci dzieleni byli na podgrupy w zależności od objawów obserwowanych w momencie rozpoznania. Prawie 70% pacjentów miało objawy hepatologiczne (z tego u 19 osób rozwinęła się piorunująca niewydolność wątroby), a 34% cierpiało na objawy neurologiczne, zaś 11% nie miało objawów klinicznych (publikacja nie podaje, ile osób cierpiało na postać mieszaną, wiadomo, że objawy miało 100-11=89% pacjentów). W ciągu całego ocenianego okresu leczenia 21 osób przeszło transplantację wątroby. Mediana obserwacji wynosiła 17,1 lat (zakres od 0,4 do 54,1 lat).

Pierwsza linia leczenia w postaci soli cynku zarezerwowana była dla pacjentów bez objawów oraz z postacią neurologiczną bez objawów nieprawidłowego funkcjonowania wątroby. Te same kryteria dotyczyły

pacjentów, którym podawany miał być cynk jako terapia podtrzymująca. Reszta otrzymywała chelatory. Ostatecznie, przeważająca większość pacjentów jako leczenie pierwszoliniowe otrzymała terapie chelatujące i była to zazwyczaj D-p (n=244: 220 osób dostawało D-p, 24 – trientynę), sole cynku otrzymywało 23 osoby, a terapie mieszaną – 14 osób (11 – D-p + sole cynku, 3 – trientynę + sole cynku).

Badanie skupiało się przede wszystkim na analizie częstości występowania zaprzestań/zmian leczenia w czasie obserwacji, a także zależności tej częstości od zastosowanej terapii. W tym celu wprowadzono pojęcie bloków terapeutycznych, czyli ciągłych terapii zadaniem sposobem trwających minimum 6 miesięcy. Z analizy wykluczani byli zatem pacjenci stosujący leczenie krócej, w tym ci, których stan wymagał szybkiego przeszczepu wątroby lub którzy zmarli pomimo farmakoterapii (chelatory n=32, sole cynku n=7, terapia mieszana n=11).

Wyniki

Zaprzestanie/zmiana leczenia

Ogółem w czasie badania zebrano 481 bloków terapeutycznych (345 dla terapii chelatujących, 95 dla soli cynku, 41 dla terapii mieszanej). Z tego 431 bloków (313 dla terapii chelatujących (243 dl D-p), 88 dla soli cynku i 30 dla terapii mieszanych) mogło zostać przeanalizowanych. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 12. Liczba przypadków zaprzestania lub zmiany leczenia trwających dłużej niż 6 miesięcy

Powód odstawienia leczenia	Liczba zaprzestań/zmian leczenia			P dla testu Mantel-Coxa	
	Chelatory (n=313)	Sole cynku (n=88)	Terapia łączona (n=30)	Chelator vs sole cynku	Chelator vs terapia mieszana
Ogółem	155 (49,5%)	35 (39,8%)	26 (78,8%)	0,006	0,001
Działania niepożądane	99 (87 dla D-p, 12 – dla trientyny) (31,6%)	10 (11,4%)	9 (30%)	0,318	0,457
Niepowodzenie leczenia	4 (1,3%)	14 (16%)	1 (3,3%)	<0,001	0,238
Przeszczep wątroby lub zgon	10 (7 dla D-p, 3 dla trientyny) (3,2%)	4 (4,6%)	1 (3,3%)	<0,001	0,696
Przeszczep wątroby	10 (3,2%)	2 (2,3%)	1 (3,3%)	0,011	0,679
Zgon	-	2 (2,3%)	-	0,07	Wszystkie dane cenzorowano
Ciąża	3 (0,96%)	-	-	0,667	0,679
Odmowa pacjenta	18 (5,7%)	-	3 (10%)	0,114	0,075
Inne powody	21 (6,7%)	7 (7,9%)	12 (40%)	0,218	<0,001

Kontynuacja przypisanej terapii, jak wskazują szacowania metodą Kaplana-Meiera, była istotnie statystycznie lepsza w grupie chelatorów niż w grupie soli cynku ($p=0,006$). Była też lepsza w grupie chelatorów niż w grupie terapii mieszanej ($p=0,001$).

Zaprzestań lub zmian terapii z powodu niepowodzenia leczenia oraz przeszczepu wątroby/zgonu odnotowano istotnie statystycznie mniej w grupie chelatorów niż w grupie soli cynku (odpowiednio 1,3% vs 16% i 3,2% vs 4,6%, $p<0,001$ w obu przypadkach). Różnic istotnych statystycznie w obu parametrach nie odnotowano porównując chelatory z terapią mieszaną. Niepowodzenie leczenia następowało w przeważającej większości u pacjentów z pierwotnie hepatologiczną postacią choroby i stosujących w momencie pogorszenia sole cynku, a w terapii pierwszoliniowej – D-p.

Wykazano istotnie statystycznie więcej zaprzestań lub zmian terapii w grupie chelatorów z powodu przeszczepu wątroby niż w grupie soli cynku (3,2% vs 2,3%, $p=0,011$), czego nie odnotowano dla porównania chelatorów z terapią mieszaną.

Dla innych analizowanych parametrów – działań niepożądanych, zgonu, ciąży czy odmowy pacjenta – nie wykazano między grupami różnic istotnych statystycznie. Warto zauważyć jest, że w całym okresie obserwacji było niewiele, bo 2, zgony (u pacjentów stosujących sole cynku).

'Odmowę leczenia' odnotowano w 18 przypadkach stosowania leków chelatujących i 3 przypadkach terapii mieszanej, głównie z powodu obawy przed efektami ubocznymi terapii nie potwierdzonymi w badaniach fizykalnych i laboratoryjnych. Tzw. 'inne powody' dotyczyły przypadków zmiany lub przerwania leczenia m.in. z powodów finansowych, złej współpracy z chorym, trudności z przyjmowaniem leku. Do grupy tej włączono również 6 przypadków zaprzestania leczenia przez lekarzy, obawiających się wystąpienia niekorzystnych interakcji między lekami chelatującymi a cynkiem oraz 7 pacjentów stosujących sole cynku, u których lekarze obawiali się braku odpowiedzi, jednak nie spełnili ostatecznie warunku 'niepowodzenia leczenia'.

Nie znaleziono związku niepowodzenia leczenia z płcią, objawami neurologicznymi lub wątrobowymi lub obecnością marskości wątroby w momencie rozpoznania.

Pogorszenie stanu neurologicznego

Pogorszenie stanu neurologicznego chorych obserwowano w przypadku każdego ze stosowanych schematów terapeutycznych i pod tym względem nie wykazano różnic istotnych statystycznie między nimi (D-p – 9,1%, trientyna – 8,8%, sole cynku – 9,5%, terapia mieszana – 7,3%), podobnie jak tylko w podgrupie pacjentów z objawami neurologicznymi na początku leczenia.

Merle 2007

Celem badania Merle 2007 była m.in. długotrwała ocena leczenia pacjentów cierpiących na ChW. Jest to również jedyna publikacja szerzej odnosząca się do profilu bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu ChW. Badanie prowadzone było na populacji niemieckiej, w jednym ośrodku gastroenterologicznym.

Ogółem, ocenionych zostało 163 pacjentów, a leczenie obserwowane było w latach 2000-2005, ale przez średnio 16,7 lat (od 1 do 51 lat). Publikacja opisująca badanie nie odnosi się szerzej do charakterystyki osób badanych. Wiadomo, że średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 20,4 lat (SD 10,6, zakres 4–56), ze średnim opóźnieniem od pierwszych objawów do diagnozy wynoszącym 25,3 miesięcy. Ogółem, 52,8% pacjentów zdiagnozowano przed 18 r.ż.

Przeważająca większość pacjentów w pierwszej linii leczona była D-p (n=139), 13 osób otrzymywało sole cynku, 9 trientynę, a 3 przeszło transplantację wątroby. Pod koniec okresu obserwacji liczba pacjentów stosujących D-p zmniejszyła się ponad dwukrotnie na rzecz preparatów trientyny oraz soli cynku, 8 osób przeszło transplantację wątroby i ostatecznie, ze 163 pacjentów, 85 (52,2%) do końca badania pozostało na leku, od którego zaczęło terapię.

Publikacja nie podaje wyników dotyczących skuteczności w rozbiciu na poszczególne metody leczenia farmakologicznego. Ogółem, 76,1% pacjentów po rozpoczęciu leczenia wykazywało stabilny lub polepszający się obraz choroby. Spośród wejściowo 12 asymptotycznych pacjentów, 11 pozostało bez objawów, 1 pacjent wykazał łagodne objawy hepatologiczne. 3 pacjentów zmarło – 2 w wyniku niepowodzenia transplantacji, 1 na raka (w trakcie terapii solami cynku).

Publikacja odnosi się natomiast szeroko do profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Ogółem, 97 ze 138 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie D-p, doświadczyło efektów ubocznych terapii i 31,3% z nich rozwinęło ciężkie powikłania, takie jak: pogorszenie neurologiczne, pancytopenia, neurotoksyczność, polineuropatia, zapalenie nerwu wzrokowego oraz zapalenie wielomięśniowe. Szczegóły dotyczące bezpieczeństwa wszystkich zastosowanych w badaniu terapii przedstawia tabela poniżej, przy czym publikacja nie podaje, czy są to działania nieporządne występujące w czasie leczenia pacjentów wyłącznie danym lekiem, czy również po zmianie leczenia.

Tabela 13. Działania niepożądane opisywane w czasie leczenia D-p, trientyną i solami cynku

Działanie niepożądane	D-p (%)	Trientyna (%)	Sole cynku (%)
Wysypka	22 (15,9)	1 (0,7)	0
Łagodne zaburzenia funkcjonowanie przewodu pokarmowego	2 (1,4)	1 (0,7)	14 (10,1)
Pogorszenie stanu neurologicznego	19 (13,8)	11 (8,0)	6 (4,3)
Pozytywny wynik badania w kierunku obecności przeciwciał antyjądrowych	36 (26,1)	0	0
Bóle stawów	22 (15,9)	4 (2,9)	0
Nefrotoksyczność	15 (10,9)	0	0
Elastoza	10 (7,2)	0	0
Polineuropatia	7 (5,1)	0	0
Pancytopenia	4 (2,9)	0	0
Zapalenie wielomięśniowe	3 (2,2)	0	0
Zapalenie nerwu wzrokowego	2 (1,4)	0	0
Niepowodzenie leczenia	0	2 (1,4)	5 (3,6)

Częstsze występowanie działań u osób stosujących D-p może wynikać z faktu, że była to terapia najczęściej stosowana, szczególnie na początku leczenia. U 39% pacjentów stosujących początkowo D-p z powodu działań niepożądanych leczenie zostało zmienione na trientynę, u 34 na sole cynku, u 24 utrzymano leczenie D-p. Zmiana terapii zwyczaj prowadziła do wycofania się efektów ubocznych D-p, jakkolwiek u części pacjentów takie objawy, jak pogorszenie neurologiczne lub polineuropatia, nie uległy zmianie po włączeniu innych leków. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 19 z 59 (32,2%) pacjentów stosujących kiedykolwiek trientynę i u 25 z 67 (37,35) – sole cynku.

Pogorszenie neurologiczne stwierdzane było w czasie leczenia każdą terapią, przy czym w przypadku D-p pojawiało się zazwyczaj na początku, natomiast przy stosowaniu trientyny lub soli cynku – bez wglądu na czas od wdrożenia terapii.

Badania dodatkowe

Ze względu na małą liczebność populacji, dane przedstawiono skrótowo.

Durand 2001 – w grupie nieleczonych D-p zmarło 4 z 4 chorych, żaden nie przeżył więcej niż 1 miesiąc od chwili hospitalizacji, w grupie 11 leczonych D-p nie było zgonów w czasie średnio 6 lat obserwacji, w tym tylko 1 osoba wymagała przeszczepienia wątroby

Pelecchia 2003 – stan zdrowia poprawił się u 13 z 18 (72%) chorych, w tym u 3 z 6 (50%) chorych w ciężkim stanie neurologicznym, poprawa stanu neurologicznego była znamienne wyższa w grupie D-p + Zn niż w grupie D-p. Przyczyny zgonów były następujące: zaprzestanie leczenia po uzyskaniu poprawy i następczy rozwój niewydolności wątroby (2) oraz zabójstwo chorego z zaburzeniami zachowania nie poddającym się leczeniu (1). Łagodne działania niepożądane w czasie stosowania D-p wystąpiły u 2 z 18 (11%) pacjentów. Przemijające zaostrzenie zaburzeń neurologicznych na początku terapii wystąpiły u 10 z 18 (55%) pacjentów. 5 z 5 (100%) dzieci urodzonych przez kobiety leczone D-p nie miało wad wrodzonych (brak efektu teratogennego).

Lowette 2010 – przeżycie wynosiło 22/24 (92%) ogółem, wystąpiły 2 zgony, w tym 1 zaraz po rozpoznaniu choroby (przed leczeniem) i 1 u osoby źle reagującej na leczenie. Stan wątroby (uszkodzonej u 22 z 24 chorych): poprawił się u 11 (w tym u 6/11 z marskością), nie zmienił u 6, pogorszył u 5 chorych; zaburzenia neurologiczne (występujące u 13 z 24 chorych) ustąpiły u 1, złagodniały u 7, nie zmieniły się u 4, nasiliły się u 1 osoby; zdyscyplinowanie (compliance) było niedostateczne u 7 z 21 (na podstawie wywiadów lub badań wydalania Cu z moczem); konieczność przeszczepienia wątroby wystąpiła u 3, w tym: u 2 pacjentów tzw. non-compliant (po 15 i 25 latach leczenia) i u 1 w początkowej fazie leczenia (D-p → Zn → przeszczep → zgon). Działania niepożądane w czasie stosowania D-p: ogółem u 15 z 21 (71%), leukopenia lub trombopenia (5), zmiany skórne (9) (poddające się leczeniu sterydami miejscowo), przejściowa proteinuria (8). Chore urodziły łącznie 15 zdrowych dzieci (nie występował efekt teratogenny).

3.3.3. Jakość życia

W toku prowadzenia przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno doniesienie na temat jakości życia pacjentów cierpiących na ChW – badanie **Svetel 2011**. Do badania tego zakwalifikowano 60 serbskich pacjentów stabilnych klinicznie (bez znaczących zmian w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy), którzy stosowali standardową terapię przez przynajmniej 2 lata (tzn. przyjmowali leki obniżające poziom miedzi w organizmie) i u których badanie MRI mózgu nie wskazywało na inną diagnozę niż ChW. 39 pacjentów stosowało D-p, 8 sole cynku, 12 D-p oraz sole cynku, jedna osoba – trientynę. Oceniani byli wszyscy pacjenci łącznie, bez podziału na grupy, a stosowany był kwestionariusz SF-36.

W badaniu, pośród innych szacowań dotyczących głównie różnic między poszczególnymi postaciami choroby, wykazano, iż **istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia pacjentów jest czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i włączenia leczenia. Czas ten jest odwrotnie proporcjonalny do jakości życia pacjentów w prawie każdym z jej aspektów ocenianych w badaniu i zależność ta była istotna statystycznie dla całej skali SF-36 (p=0,001).**

Wyniki jakości życia w skali SF-36 dla włączonych pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki badania Svetel 2011

Parametry SF-36	Średnia wartość (SD)
sprawność fizyczna	81,1 (26,8)
znaczenie sprawności fizycznej	68,8 (41,3)
dolegliwości bólowe	77,1 (31,7)
ogólny stan zdrowia	58,9 (26,1)
napęd	62,9 (27,9)
życie społeczne	75,4 (29,2)
Znaczenie funkcjonowania emocjonalnego	77,8 (37,7)
zdrowie psychiczne	67,1 (26,2)
Składowa Stanu Zdrowia Fizycznego	69,7 (25,1)
Składowa Stanu Zdrowia Psychicznego	68,4 (25,1)
Wynik całkowity	71,1 (24,8)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprenil podaje następująca działania niepożądane jako występujące często: trombocytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, gorączka, bóle stawów, uszkodzenie kłębuszków nerkowych, infekcja dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, pokrzywka, rumień, świąd, zapalenie jamy ustnej.

Zwykle w drugim lub trzecim tygodniu od rozpoczęcia leczenia u niektórych pacjentów może wystąpić gorączka, jako odpowiedź na stosowanie D-p. Gorączce często może towarzyszyć wysypka. D-p jest antagonistą pirydoksyny, a także zwiększa wydalanie pirydoksyny w moczu, co może przyczynić się do powstania niedokrwistości czy obwodowego zapalenia nerwów. (ChPL Cuprenil).

3.3.5. Dodatkowe informacje wyszukane przez analityków AOTM

W toku aktualizacji danych naukowych (patrz pkt 3.3.1.1.), analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe publikacje, jednak ze względu na niewielkie populacje włączone i zbieżność z wynikami włączonych badań, dane z nich pochodzące poniżej zostały przedstawione skrótowo:

- Rodríguez B, Burguera J, Berenguer M: Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. *Ann Hepatol* 2012; 11(6): 907-14. – retrospektywna obserwacja małej serii 20 przypadków choroby Wilsona (rozpoznanej średnio w 22 roku życia; zakres 6-50 lat) trwająca średnio 14 lat z opisem leczenia i jego efektów. W grupie badanej było 10 chorych na wątrobową postać choroby, 5 – na neurologiczną, 3 - z postacią mieszaną. Początkowo D-p przyjmowało 18 (90%) chorych, a sole Zn 2 (10%), ale 10 pacjentów z podgrupy D-p (50% grupy) przeszło jednak w trakcie badania do podgrupy soli Zn ze względu na remisję (6 os.; 33%) lub działania niepożądane (4 os.; 22%), ponadto w 3 przypadkach (17%) do D-p dołączono sole Zn ze względu na brak poprawy, ale mimo to nie zanotowano poprawy, a jeden z chorych wymagał przeszczepienia wątroby. Do całkowitej remisji biochemicznej (normalizacja poziomu ALT) doszło u większości chorych – nie doszło natomiast u tych, którzy nie mogli kontynuować leczenia D-p ze względu na poważne działania niepożądane albo zmienili leczenie z D-p na sole Zn przed uzyskaniem całkowitej remisji biochemicznej (wyniki te ze względu na małe liczebności podgrup nie nadają się jednak do analizy statystycznej).
- Kleine RT, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G: Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(3): 231-5 – retrospektywna obserwacja (średnio 6 lat, przedział 1/12-10 lat) grupy 28 dzieci (wiek w momencie rozpoznania średnio 11 lat, przedział 2-18 lat), leczonych od początku D-p: 2 osoby nie tolerowały leku i zamieniono go na trientynę i sole Zn; 1 osoba zmarła na początku obserwacji, u 1 przeszczepiono wątrobę. Pod koniec obserwacji pozostałe 26 osób jest nadal leczonych farmakologicznie i pozostaje w fazie bezobjawowej (przedklinicznej).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy dostarczonej analizy ekonomicznej zadeklarowali, że nie wyszukali w toku przeglądu systematycznego żadnych analiz ani modeli ekonomicznych na temat wnioskowanej technologii medycznej. W dostarczonej analizie brak jednak dowodów (m.in. w postaci strategii wyszukiwania), aby przeszukiwanie baz danych miało rzeczywiście miejsce. Jakkolwiek, analitycy Agencji również nie zidentyfikowali tego typu publikacji, oprócz w/w badania na temat jakości życia pacjentów chorych na ChW – badanie Svetel 2011.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem dostarczonej analizy ekonomicznej miała być ocena kosztów i efektów stosowania D-p w leczeniu choroby Wilsona w ramach wykazu leków refundowanych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Autorzy stwierdzili, że „z uwagi na:

- udowodnioną skuteczność leku,
 - fundamentalne znaczenie terapeutyczne,
 - powszechność stosowania,
 - brak możliwości prospektywnej i kontrolowanej oceny skutków zaniechania terapii (porównania z brakiem leczenia),
 - brak wiarygodnych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia
- nie jest możliwa ocena ekonomiczna zgodna z wytycznymi oraz obliczenie kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Mając jednak na względzie niskie koszty zakupu leku oraz jego efektywność, jak i istotne kliniczne powikłania nieleczonej choroby, które mogą być związane ze znacznymi kosztami (np. konieczność przeszczepu wątroby, trwała niesprawność w wyniku powikłań neurologicznych) można przypuszczać, że stosowanie penicylaminy (Cuprenil®, Teva Pharmaceuticals Polska) w leczeniu choroby Wilsona (zwyrodnienia soczewkowo-wątrobowego [REDAKTED])

W dostarczonych materiałach nie przedstawiono zatem żadnych szacowań ekonomicznych. W istocie, zdaniem analityków Agencji, wnioskowanie ekonomiczne za pomocą analizy kosztów-użyteczności, kosztów-efektywności czy minimalizacji kosztów w odniesieniu do wnioskowanej technologii byłoby trudne do przeprowadzenia, a jeśli nawet możliwe – obciążone dużym błędem. Jak wiadomo, najlepszym źródłem danych o efektywności klinicznej do wskazanych typów analiz są kontrolowane badania kliniczne (bezpośrednie lub przynajmniej porównania pośrednie takich badań), a takich brak dla D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona – dostępne były jedynie badania obserwacyjne (ewentualnie jedno kliniczne), najczęściej retrospektywne lub retrospektywno-prospektywne, zazwyczaj stanowiące zapis doświadczeń jednego ośrodka w wieloletnim leczeniu pacjentów cierpiących na ChW. Taki charakter danych zmniejsza ich wiarygodność, przy czym na uwadze należy mieć także liczne ograniczenia wyszukanych badań wskazane powyżej w części klinicznej niniejszej AWA (i kolejno, do celów analizy kosztów-użyteczności konieczne byłoby wyszukanie danych dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach, m.in. brak progresji, progresja, jednak jedyna publikacja odnosząca się do jakości – badanie Svetel 2011 – mówi jedynie o jakości życia pacjentów cierpiących na ChW w stanie ustabilizowanym, równoważnym stanowi 'brak progresji', a nie o jakości życia w stanie 'progresja').

W rzeczywistości trudno spodziewać się kontrolowanych badań klinicznych w rozważanej jednostce chorobowej, w tym z zastosowaniem wnioskowanej technologii – choroba Wilsona jest rzadka, a jej leczenie właściwie powszechnie ustalone, uznane i stosowane od lat. Jak wskazują dane historyczne o pacjentach, u których nie stosowano leczenia farmakologicznego wobec danych z odnalezionych badań o osobach, u których je wprowadzono – możliwość uzyskania za pomocą D-penicylaminy przynajmniej choroby ustabilizowanej, a bardzo często poprawy do postaci bezobjawowej włącznie jest widoczna.

Podsumowując, trudno takiej metodzie terapeutycznej, jak stosowanie D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona, stawiać wymagania obecnie stosowanych zasad EBM, a następnie HTA. Dotyczy to wielu innych technologii medycznych wprowadzonych do lecznictwa do około lat 90-tych XX wieku.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Nie dotyczy

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Nie dotyczy

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Nie dotyczy.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca dostarczył bardzo skrótową i uproszczoną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego. Jak wskazano powyżej (patrz pkt 2.1.), [REDAKTED]

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[REDAKTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

[REDAKTED]

Perspektywa

[Redacted text]

Horyzont czasowy

[Redacted text]

Kluczowe założenia

[Redacted text]

Koszty

[Redacted text]

Ograniczenia według autorów analizy

[Redacted text]

⁹ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01CC01&showdescription=yes (dostęp 08.01.2013)

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Jak stwierdzili sami autorzy dostarczonej analizy,

[Redacted text block]

¹⁰ <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120001026> (dostęp 08.01 2013)

[Redacted text block]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analiza podstawowa

[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]	[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]	[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]

[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]

Charakterystyka	Liczba chorych	Wydatki NFZ, zł		Wydatki pacjenta, zł	
		2013	2014	2013	2014
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania D-penicylaminy w leczeniu choroby Wilsona, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne oparte na podstawie dostępnej literatury naukowej oraz opisach serii przypadków. Autorzy rekomendacji podkreślają, że znaczącym problemem dotyczącym literatury jest brak kohortowych lub randomizowanych badań klinicznych na temat choroby Wilsona, co wynika z rzadkości jej występowania. Co więcej, znaczna większość schematów leczenia ChW została odkryta i rozwinięta, gdy nie funkcjonowały jeszcze restrykcyjne reguły dotyczące oceny substancji leczniczych.

Zarówno rekomendacje AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, 2008) jak i EASL (European Association for the Study of Liver, 2012) wskazują na konieczność wdrożenia leczenia z użyciem substancji chelatujących – D-penicylaminy lub trientyny.

Przeszukano strony agencji HTA: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (listopad 2012 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia choroby Wilsona z zastosowaniem D-penicylaminy.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach


[REDACTED]


11. Opinie ekspertów

W tabeli poniżej zaprezentowano argumenty za i przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii w leczeniu choroby Wilsona w opinii ekspertów, do których analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię, a także stanowisko własne ekspertów w przedmiotowej sprawie.

Tabela 21. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Cuprenil w leczeniu choroby Wilsona

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	<p>1.choroba genetycznie uwarunkowana – wrodzony defekt metabolizmu miedzi (kumulacja w tkankach), nieuleczalny,</p> <p>2.rozpoznanie choroby jest równoznaczne z koniecznością jak najszybszego rozpoczęcia leczenia,</p> <p>3.brak leczenia prowadzi do uszkodzenia wielonarządowego (m.in. wątroby, określonych struktur ośrodkowego układu nerwowego, nerek, układu kostnego); konsekwencją są postępujące zaburzenia neurologiczne i psychiczne, marskość wątroby, zniechęcenie, zgon.</p> <p>4.wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Wilsona pozwala uniknąć uszkodzenia narządów; pacjenci presymptomatyczni (wykryci dzięki skriningowi rodzinnemu) nie rozwijają zwykle klinicznych objawów choroby, natomiast u pacjentów objawowych dochodzi do regresji objawów - takie działanie ma preparat chelatujący miedź, Penicillaminum (Cuprenil),</p> <p>5.leczenie musi być systematycznie prowadzone do końca życia,</p> <p>6.przerwanie leczenia prowadzi ponownie do szybkiej progresji choroby;</p> <p>7.dawka leku rekomendowana dla dorosłych wynosi 750-1500 mg/dobę [EASL Clinical Practice Guideliness: Wilson's disease. J. Hepatol., 2012, 56: 671-685]; tj. 3 – 6 tabl. a 250 mg/dobę, tj. 90 – 180 tabl./mies.; koszt miesięcznej kuracji wynosi zatem od 84 do 252 zł.</p>	<p>Choroba rzadka, wrodzona, jedna z nielicznych genetycznie uwarunkowanych chorób poddających się leczeniu, które wymaga systematyczności (defektu podstawowego nie można trwale wyleczyć). Rachunek ekonomiczny wskazuje na znacznie wyższe koszty dla państwa (płatnika) wynikające z konsekwencji nieleczenia choroby (renty dla pacjentów, koszt opieki społecznej, częstsze hospitalizacje w oddziałach neurologii i hepatologii w wyniku pogorszeń stanu klinicznego, w końcowej fazie przeszczep wątroby) – nie ma argumentów przemawiających za brakiem finansowania ze środków publicznych!</p>	<p>Choroba Wilsona, inaczej zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe (Wilson's disease, OMIM #277900; ICD-10 E83.01) to rzadkie wrodzone schorzenie związane z zaburzeniem metabolizmu miedzi. Na obecnym etapie wiedzy nie jest możliwe usunięcie zasadniczego defektu (leczenie przyczynowe). Choroba ujawnia się w różnym wieku i manifestuje się w różny sposób, co często utrudnia rozpoznanie jej na wczesnym etapie. Leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej i kontynuowane przez całe życie. Terapia polega na podawaniu preparatów chelatujących miedź (w Polsce jedyny dostępny preparat to Cuprenil, czyli Penicillaminum) oraz w niektórych przypadkach choroby związków blokujących wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego (sole cynku, w Polsce siarczan cynku – Zincteral). Zgodnie z zaleceniami EASL (European Association Study of The Liver Disease) z 2012 roku leczenie chelatujące (czyli w polskich warunkach Cuprenil) powinno być zawsze pierwszym preparatem stosowanym w terapii pacjentów objawowych z chorobą Wilsona.</p> <p>Konsekwencją przerwania leczenia lub niesystematycznego leczenia choroby Wilsona – z powodów finansowych – jest szybkie pogarszanie się stanu zdrowia, konieczność długotrwałych hospitalizacji, a nawet przeszczepu wątroby. Ten problem dotyczy w szczególności pacjentów utrzymujących się z renty zdrowotnej lub zasiłku – wg danych Stowarzyszenia Pacjentów z tą chorobą stanowią oni ok. 30% pacjentów dorosłych. W przypadku nieleczenia postępujące awansowanie się choroby zasadniczej prowadzi do zniechęcenia i trwałego uzależnienia od opieki osób trzecich. Koszty leczenia powikłań w tym stadium choroby znacznie przewyższają koszt systematycznego leczenia dostępnym na rynku preparatem chelatującym miedź (Cuprenil).</p> <p><u>Podsumowując przedstawione powyżej argumenty uważam, że Cuprenil we wskazaniu choroba Wilsona bezwzględnie powinien być finansowany ze środków publicznych.</u></p>
[REDAKTOWANE]	<p>Penicillamina jest podstawowym lekiem w terapii choroby Wilsona. Choroba Wilsona nieleczona prowadzi do śmierci lub istotnego uszkodzenia wątroby i ośrodkowego układu nerwowego, w wyniku czego pacjentom grozi trwałe kalectwo. Pacjenci nieleczeni wymagają znacznie droższej terapii- przeszczepienia wątroby lub rehabilitacji neurologicznej (uszkodzenie układu nerwowego może stać się przyczyną kalectwa prowadzącego do niesamodzielnego funkcjonowania pacjenta z koniecznością sprawowania stałej opieki i stałej rehabilitacji).</p> <p>Pacjenci z chorobą Wilsona wymagają stałego nadzoru przyjmowania leków, gdyż często odstawiają leczenie - dotyczy to głównie dorosłych, dla których jest to istotny wydatek finansowy przy niskich zarobkach. W wyniku odstawienia leku zaostrzenie objawów zwiększa wielokrotnie koszty leczenia.</p> <p>Według mojej wiedzy jesteśmy jedynym krajem Unii Europejskiej, w</p>	<p>Nie ma argumentów przeciwko systemowi refundacji. Raczej należy rozważyć refundację innych leków takich jak trientine (nie jest zarejestrowany w Polsce) i octan cynku (lek zarejestrowany). Leki te są jednak znacznie droższe od penicillaminy. Siarczan cynku stanowi jedyną dostępną cenowo alternatywę leczenia choroby Wilsona, jednak jest to lek o mniejszej skuteczności niż penicillamina i powinien być stosowany jedynie u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby lub w postaci neurologicznej choroby- ograniczeniem jego stosowania jest zła tolerancja u wielu pacjentów. Wszystkie wymienione leki są</p>	<p>Jednoznaczne poparcie dla systemu refundacji- argumenty wymieniono w punkcie 1. Należy zauważyć, że firma produkująca lek nie wyraża dużego zainteresowania produkcją i sprzedażą tego leku, gdyż jest to lek niszowy. Według mojej wiedzy nie jest prowadzona i przynajmniej przez ostatnie 10 lat nie była prowadzona żadna akcja reklamowa skierowana do lekarzy w związku z leczeniem choroby Wilsona Cuprenilem. Często wstrzymywana jest okresowo produkcja leku i pacjenci nie mają możliwości go zakupić (głównie w okresach letnich). Bez aktywnego udziału Ministerstwa Zdrowia pacjentom z chorobą Wilsona grozi śmierć lub kalectwo.</p> <p>Obecny system refundacji zakłada mechanizm biznesowy stymulujący firmy farmaceutyczne do sprzedaży leku i jednocześnie regulujący jego cenę- najwyraźniej mechanizm ten nie działa w stosunku do niektórych leków niszowych i stanowi śmiertelne zagrożenie dla pacjentów z rzadkimi chorobami. Istnieje alternatywne rozwiązanie w postaci sprowadzania leku Trientine do Polski na import docelowy- jednak koszt takiego leczenia jest ok. 10x wyższy</p>

	<p>którym leki na chorobę Wilsona nie podlegają systemowi refundacji. Refundacja leczenia w ostatecznym rozliczeniu zmniejsza koszty terapii tych pacjentów, dlatego brak refundacji prowadzi do niepotrzebnego wydatkowania finansów na koszty leczenia szpitalnego i rehabilitacyjnego.</p>	<p>w pełni płatne przez pacjenta.</p>	<p>niż leczenie Cuprenilem. Brak refundacji Cuprenilu może zatem stać się podstawą do stosowania droższych leków, które nie muszą być stosowane u większości pacjentów.</p>
	<p>- Choroba Wilsona (Wilson disease, OMIM 277900; ICD-10 E83.0; synonim: zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, związaną z zaburzeniami homeostazy miedzi w organizmie, czego skutkiem może być przewlekłe zapalenie wątroby i w finale jej wieloguzkowa marskość, zaburzenia czynnościowe nerek, zmiany zwyrodnieniowe jąder podstawnych mózgu, zaburzenia funkcji również kory mózgowej i ośrodków podkorowych, powstanie pierścienia Kaysera-Fleischera u podstawy rogówki (nieobecny jednakże u ponad 50% chorych ze zmianami wątrobowymi!) oraz szereg innych zaburzeń wielonarządowych.</p> <p>- Choroba zależna jest od recesywnych mutacji w genie <i>ATP7B</i> (OMIM 606882) kodującym białko o aktywności ATP-azy, pełniące funkcję wewnątrzkomórkowego błonowego transportera miedzi. Jest to istotne w procesie wydzielania miedzi do żółci jak i włączania jej do apoceruloplazminy. Współistnienie mutacji homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych, zależnie od ich typu, powoduje różne co do ciężkości (ekspresji) objawy choroby w wyniku wielonarządowej kumulacji miedzi. Znanych jest ponad 500 mutacji genu <i>ATP7B</i>, z których 380 wiąże się patogenetycznie z chorobą Wilsona.</p> <p>- Ze względu na patogenezę choroby Wilsona nie jest możliwe jej leczenie przyczynowe. Celem zapobieżenia powikłaniom wielonarządowym od chwili rozpoznania choroby, przez cały okres życia pacjenta konieczne jest leczenie objawowe, przede wszystkim pod kątem obniżenia poziomu miedzi w organizmie.</p> <p>- European Association for the study of the Liver (EASL) rekomenduje w leczeniu pierwszego rzutu środki chelatujące, ułatwiające przede wszystkim wydalanie miedzi z moczem. Główną technologią w tym zakresie jest podawanie D-penicillaminy, jedyne leku z tej grupy, dopuszczonego do obrotu w Polsce, pod postacią wnioskowanego Cuprenilu (EAN 5909990126217), szczególnie u chorych z dominującymi objawami wynakającymi z uszkodzenia wątroby lub innych zmian wielonarządowych o charakterze nieneurologicznym.</p> <p>- brak, odstąpienie od terapii lub stosowanie dawek nieadekwatnych do zaleceń może prowadzić radykalnego obniżenia jakości życia chorych w efekcie pogłębiających się zaburzeń wielonarządowych, ze wskazaniami do transplantacji wątroby w przypadkach ciężkiej jej niewydolności oraz do zgonu pacjentów, w najcięższych przypadkach w stosunkowo krótkim czasie od wystąpienia objawów przyczyniających się do rozpoznania choroby.</p> <p>- Stosowanie D-penicillaminy (Cuprenilu) oprócz poprawy jakości życia, przekłada się również na długość życia chorych. Ograniczenie częstości występowania i nasilenia powikłań</p>	<p>W świetle argumentów podanych w p. 1a nie ma przekonujących argumentów przemawiających za rezygnacją z finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, pod warunkiem zapewnienia pacjentom jednoczesnej, wielospecjalistycznej opieki lekarskiej mającej na celu poprawę efektywności działania leku, z uwzględnieniem każdego działania wspomagającego, wpływającego na poprawę jakości życia pacjenta, w tym innych leków o działaniu objawowym, zachowania reżimu dietetycznego, prawidłowego monitorowania terapii itp.</p> <p>Wśród negatywów stosowania D-penicillaminy można wymienić ryzyko pogłębienia się objawów neurologicznych u chorych, zwłaszcza w przypadkach w których zbyt gwałtownie wprowadzane są wysokie dawki leku. Jedną z przyczyn może być zwiększone zapotrzebowanie na preparaty witaminy B6 w przebiegu leczenia D-penicillaminą.</p> <p>Stosowanie D-penicillaminy może wiązać się także z innymi działaniami niepożądanymi – uczuleniami na lek, leukopenią, trombocytopenią, zespołem miastycznym, uszkodzeniem nerek, skóry itp. Ocenia się, że działania niepożądane zmuszają do poszukiwania alternatywnej terapii u nawet 20 do 30% chorych, u których w ramach leczenia pierwszego rzutu zastosowano D-penicillaminę.</p>	<p>Zgodnie z definicją podaną przez WHO „Zdrowie jest pełnym dobrostanem fizycznym, psychicznym i społecznym, a nie tylko brakiem choroby lub niedomagania”. Dotyczy to także poczucia bezpieczeństwa socjalnego. Finansowanie leczenia ze środków publicznych w przypadku każdej choroby rzadkiej lub ultraradkiej, będącej zdarzeniem losowym, nie zawinionym przez osobę chorą, jest lub powinno być wyrazem solidaryzmu społecznego wobec sytuacji nierównych szans społecznych pacjenta lub jego rodziny wobec konieczności ponoszenia wszelkiego typu ciężarów, także finansowych, niewspółmiernych w stosunku do populacji osób zdrowych. Zasady te powinny być uwzględniane przy rozpatrywaniu przez AOTM każdej wnioskowanej technologii medycznej. Dotyczy to również możliwości leczenia choroby Wilsona, ze względu na jej patogenezę, nieuleczalny charakter, przewlekły przebieg, konieczność leczenia objawowego przez cały okres życia pacjenta.</p> <p>Stosowanie D-penicillaminy celem zapobieżenia kumulacji miedzi w organizmie osoby chorej jest przyjętym na całym świecie standardem postępowania terapeutycznego u większości pacjentów z chorobą Wilsona. Na rynku polskim nie są dopuszczone do obrotu inne preparaty chelatujące, pozwalające na skuteczne monitorowanie homeostazy miedzi w organizmie. Stosowanie Cuprenilu jest zatem koniecznością, a objęcie go refundacją ze środków publicznych ma swoje uzasadnienie zarówno kliniczne jak i społeczne.</p> <p>Ze względu na charakter objawów choroby Wilsona, zwłaszcza w przypadkach o najcięższym przebiegu, co najmniej 1/3 pacjentów korzysta z rent, zasiłków lub innych form pomocy socjalnej, w związku z ograniczeniami w możliwościach wykonywania czynności zawodowych, zniedołężnieniem u pacjentów starszych, uzależnieniem od pomocy osób trzecich. Brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych stanowi dla tych chorych istotne obciążenie finansowe. Może to wpłynąć na systematyczność lub nawet decyzję o przerwaniu leczenia, z pogłębiającymi się wówczas powikłaniami (Maselbas i wsp., 2010), stanowiącymi o lawinowo narastających kosztach opieki zdrowotnej i społecznej związanych z pogarszaniem się stanu zdrowia chorych, ich hospitalizacjami, z koniecznością kwalifikowania części spośród nich do przeszczepów wątroby itd. Są to koszty niewspółmierne do kwot niezbędnych na objęcie refundacją ze środków publicznych preparatów chelatujących, wpływających na homeostazę miedzi w organizmie. Dotyczy to szczególnie Cuprenilu, jedyne preparatu chelatującego, skutecznie obniżającego poziom miedzi w organizmie, dopuszczonego do obrotu w Polsce, przy jednoczesnej niskiej cenie tego leku.</p> <p>Inne technologie [inne preparaty chelatujące (trientine), sole cynku, przeszczepy wątroby] nie stanowią wystarczającej alternatywy dla stosowania D-penicillaminy (Cuprenilu), zwłaszcza u pacjentów z pełnymi objawami choroby lub z objawami ograniczonymi do zaburzeń funkcji wątroby. Trientine może być wskazana u części dzieci z chorobą Wilsona ze względu na mniejsze prawdopodobieństwo nasilonych działań niepożądanych w porównaniu z D-penicillaminą (Taylor i wsp., 2009). Środki chelatujące niezależnie od ich</p>

	<p>wynikających z wielonarządowej kumulacji miedzi wpłynie na zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia objawowego pacjentów z chorobą Wilsona. Warunkiem jest finansowanie preparatu ze środków publicznych, gdyż w przeciwnym razie w wyniku stosunkowo wysokich miesięcznych kosztów terapii część chorych może odstąpić od optymalnego schematu leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - D-penicillamina jest dobrze przyswajalna z przewodu pokarmowego. Jej dawkowanie może być monitorowane na podstawie parametrów homeostazy miedzi w organizmie, zwłaszcza na początku terapii, celem uniknięcia części działań niepożądanych leku. Odpowiednio dawkowana może być również stosowana podczas ciąży. Mimo braku miarodajnych danych uzasadnione może być zmniejszenie dawki w pierwszym trymestrze ciąży celem ograniczenia potencjalnej teratogenności leku w tym okresie. - Stosowanie D-penicillaminy jest powszechnie przyjętym standardem u większości pacjentów z chorobą Wilsona. Jej stosowanie uznaje się za najbardziej efektywne w tym wskazaniu (Wiggelinkhuizen i wsp., 2009). - Inne preparaty chelatujące lub środki zawierające różnego typu sole cynku (w Polsce Zincteral) nie są wystarczającą alternatywą dla D-penicillaminy w każdym przypadku choroby Wilsona. Trientine jest gorzej wchłaniana z przewodu pokarmowego oraz mniej efektywna w porównaniu z D-penicillaminą w eliminacji jonów miedzi z organizmu. - Odpowiednio leczeni pacjenci z chorobą Wilsona mogą prawidłowo funkcjonować w życiu rodzinnym, zawodowym i społecznym. 		<p>wpływu na homeostazę miedzi w organizmie przyczyniają się przede wszystkim do poprawy funkcji wątroby. Są mniej efektywne w przeciwdziałaniu zaburzeniom neurologicznym. Korzystniejsze jest w ich przypadku stosowanie soli cynku. Sole cynku są wskazane również u pacjentów symptomatycznych i presymptomatycznych (Wiggelinkhuizen i wsp, 2009; Dong i Wu, 2012).</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba Wilsona jest to choroba rzadka autosomalna recesywna polegająca na zaburzeniu metabolizmu miedzi z jej patologicznym odkładaniem się w tkankach i ich wtórnym uszkodzeniem. Leczenie farmakologiczne pozwala uniknąć uszkodzenia narządów (marskość wątroby, objawów neuropsychiatrycznych) a więc zachować sprawność pacjentów. Nieleczona choroba prowadzi zawsze do śmierci, a wcześniej niesprawności pacjenta. 2. rozpoznanie choroby powoduje konieczność leczenia pacjentów przez całe życie 3. ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Wilsona gdyż pozwala to uniknąć uszkodzenia narządów, pacjenci rozpoznani dzięki badaniom rodzinnym, bezobjawowi nie rozwijają zwykle objawów klinicznych choroby, u pacjentów objawowych zaś dochodzi do regresji objawów – takie działanie ma preparat chelatujący miedź, D-penicylamina (Cuprenil) 4. Cuprenil jest jedynym lekiem chelatującym (lek z wyboru zgodnie z zaleceniami AESL) dostępnym w Polsce w leczeniu choroby Wilsona 5. Przerwanie objawów u pacjentów już leczonych prowadzi do progresji choroby, narastania niewydolności wątroby, objawów neurologicznych i zgonu. 	<p>Brak argumentów, które przemawiałyby za brakiem refundacji Cuprenilu – choroba genetyczna, rzadka, nieleczona prowadzi do śmierci, leczenie pozwala pacjentom na powrót do sprawności, uniknięcie przeszczepów wątroby, częstych hospitalizacji oraz niesprawności, a więc wyższych kosztów utrzymania dla budżetu (renty, domy pomocy społecznej).</p>	<p>Choroba Wilsona jest to choroba rzadka autosomalna recesywna polegająca na zaburzeniu metabolizmu miedzi z jej patologicznym odkładaniem się w wielu tkankach (wątroba, mózg, rogówka, nerki) oraz wtórnym uszkodzeniem zajętych narządów. Występuje ona z różną częstością pomiędzy 1/30 000 a 1/100 000 osób. Choroba ta została po raz pierwszy opisana w 1912 roku przez S.A. Kinnier Wilsona jako rzadka choroba rodzinna, występująca u ludzi młodych, charakteryzująca się współistnieniem postępującego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i wątroby. Przyczyna choroby jest zaburzony transport miedzi wewnątrz hepatocytów, co powoduje akumulację miedzi początkowo w wątrobie, a później jej uwalnianiu do krwi i odkładanie się w innych tkankach z ich wtórnym uszkodzeniem. Jako jedna z nielicznych chorób genetycznych poddaje się skutecznemu leczeniu farmakologicznemu, a lekami pierwszego rzutu u pacjentów objawowych są leki chelatujące (D-penicylamina, Trientine – lek niezarejestrowany i niedostępny w Polsce) zgodnie z zaleceniami EASL oraz AASLD. Stad Cuprenil jest jedynym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu dostępnym w Polsce.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Cuprenil (D-penicylamina) tabletki powlekane, 250mg, 30 szt., 2 blistry po 15 sz., kod EAN 5909990126217** we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe), cystynuria, zatrucie ołowiem oraz przewlekłe aktywne zapalenie wątroby został przekazany do AOTM dnia 26.03.2012 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Jednakże, dnia 03.04.2012 sprawa została zwrócona do MZ w powodu niespełnienia wymogów formalnych. Następnie, dnia 16.11.2012, przekazano do AOTM wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w/w produktu leczniczego we wskazaniu: **choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe)**, w celu i na zasadzie identycznych jak powyżej.

Autorzy dostarczonych wraz z wnioskiem analiz zaznaczyli, że stanowią one ich pracę własną i że producent leku Cuprenil/podmiot odpowiedzialny/wnioskodawca nie uczestniczył w ich opracowywaniu na żadnym etapie. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Choroba Wilsona jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest rzadki defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Następstwem defektu jest upośledzenie wydalania miedzi z żółcią, jej gromadzenie się w wątrobie, a potem także w mózgu, nerkach, rogówce i innych narządach, co prowadzi do ich trwałego uszkodzenia i śmierci pacjenta w ciągu kilku lat od wystąpienia pierwszych objawów, o ile nie zastosuje się skutecznego leczenia.

Choroba Wilsona jest chorobą **rzadką** – szacuje się, że obecnie aktywnie leczonych w Polsce jest ok. 700 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Jako potencjalne, ale nie w każdej sytuacji klinicznej równoważne komparatory dla D-p, wybrano siarczan i octan cynku (a także placebo lub naturalny przebieg choroby). Substancje te w Polsce nie są refundowane. Wybór ten uznano za zasadny.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania D-p w leczeniu choroby Wilsona jest obarczona dużą niepewnością ze względu na wejście tego leku do użytku jeszcze w latach sześćdziesiątych i wiążący się z tym całkowity brak badań odpowiadających współczesnym standardom EBM i HTA. Dostępne są jedynie badania obserwacyjne (n=9, przy czym 5 na dużych populacjach, 3 na małych i 1 na dość dużej populacji na temat jakości życia) i jedno nierandomizowane badanie kliniczne (nie ma przy tym żadnych badań porównujących D-p z placebo lub z jakimkolwiek lekiem wcześniej porównanym z placebo). Wnioski na podstawie badań na dużych populacjach (n=7) podano poniżej.

Skuteczność leczenia (w zależności od rodzaju terapii):

- przy leczeniu D-p:
 - poprawa lub wejście w stan bezobjawowy u 79% chorych (Członkowska 1996; ITT: 34 chorych obserwowanych przez 6,9±3,7 lat)
- przy leczeniu D-p lub solami cynku:
 - poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego u 79% chorych (Svetel 2009; 142 chorych, obserwacja 11,1±8,8 lat)
 - poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego u 76% chorych (Merle 1997; 163 chorych obserwowanych od 1 do 51 lat, średnio 16,7 lat)

Porównanie skuteczności D-p i soli cynku:

- poprawa lub wejście w stan bezobjawowy jest porównywalnie częsta wśród leczonych D-p i solami cynku (ITT, Członkowska 1996; 77 chorych obserwowanych przez 6,9±3,7 lat [D-p] lub 4,6±3,1 [Zn])
- śmierć (lub konieczność przeszczepienia wątroby) zdarza się znamienne rzadziej wśród leczonych środkami chelatującymi niż solami cynku (p<0.001; Weiss 2011; 288 chorych obserwowanych przez 0,4–54,1 lat, średnio 17,1 lat)
- pośrednio na większą skuteczność D-p niż soli cynku wskazuje także badanie (Członkowska 2005; 160 chorych obserwowanych średnio 5,3 roku), w którym przeżycie leczonych D-penicylaminą nie różniło się od przeżycia ogólnej populacji, a przeżycie leczonych solami cynku było znamienne gorsze niż w ogólnej populacji.

Okres przeżycia leczonych chorych na chorobę Wilsona (w zależności od terapii):

- przy leczeniu D-penicylaminą:
 - RSR nie różni się istotnie od RSR w populacji ogólnej (Członkowska 2005; 79 chorych obserwowanych średnio 5.3 roku) (natomiast dla chorych leczonych cynkiem (n=81) był znamienne niższe)
- przy leczeniu D-p lub solami cynku:
 - nie różni się istotnie od przeżycia w populacji ogólnej (Bruha 2011; 114 chorych, okres obserwacji 15.1±10 lat)
 - prawdopodobieństwo przeżycia 15 lat od rozpoznania wynosi 76.7±4.9% (porównawcze dane dla ogólnej populacji serbskiej nie istnieją) (Svetel 2009; 142 chorych, okres obserwacji 11.1±8.8 lat)

Brak grupy placebo w tych badaniach jest poważnym problemem interpretacyjnym; wyniki można jedynie porównać albo do losów pacjentów z okresu, gdy chelatorów jeszcze nie wprowadzono do leczenia choroby Wilsona, albo do losów chorych samowolnie rezygnujących z terapii. Nie istnieją dobre badania tych zagadnień, lecz jedynie opinie ekspertów oraz retrospektywne opisy serii przypadków.

- przeżycie bez leczenia jest zgodnie oceniane na 2-5 lat od wystąpienia pierwszych objawów. W jednej serii wynosiło 0-7 lat (Dening 1988, przegląd 25 opisów przypadków z literatury)
- po samowolnym odstawieniu leczenia D-p 8 z 11 chorych zmarło po średnio 2.6 roku (Scheinberg 1987)

W odniesieniu do jakości życia pacjentów cierpiących na ChW, ale leczonych i ustabilizowanych, w badaniu Svetel 2011 wykazano, iż istotnym czynnikiem wpływającym na ten parametr jest czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i włączenia leczenia. Czas ten jest odwrotnie proporcjonalny do jakości życia pacjentów w prawie każdym z jego aspektów ocenianych w badaniu i zależność ta była istotna statystycznie dla całej skali SF-36 (p=0,001).

Działania niepożądane:

- przyjmowanie D-p wiąże się z działaniami niepożądanymi u 32÷70% chorych; u 10-36% chorych są one ciężkie
- najczęstszymi z ciężkich działań niepożądanych są: zaostrzenie objawów neurologicznych (10÷55%, zwykle przemijające), trombocytopenia, leukopenia, gorączka, bóle stawów, uszkodzenie kłębuszków nerkowych, infekcja dróg moczowych, zapalenie jamy ustnej, zmiany skórne.
- część autorów uważa, że obniżenie częstości działań niepożądanych można uzyskać dzięki: stopniowemu wprowadzaniu leku (dochodzenie do pełnej dawki w ciągu kilku tygodni, a nie od razu) czy podawaniu dodatkowo witaminy B6, ale nie ma na to mocnych dowodów z badań klinicznych

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne oparte na dostępnej literaturze naukowej oraz opisach serii przypadków. Ich autorzy podkreślają, że znaczącym problemem dotyczącym literatury jest brak kohortowych lub randomizowanych badań klinicznych na temat choroby Wilsona, co wynika z rzadkości jej występowania.

Co więcej, znaczna większość schematów leczenia ChW została odkryta i rozwinięta, gdy nie funkcjonowały jeszcze restrykcyjne reguły dotyczące oceny substancji leczniczych.

Zarówno rekomendacje American Association for the Study of Liver Diseases, 2008 jak i European Association for the Study of Liver, 2012 wskazują na konieczność wdrożenia leczenia z użyciem substancji chelatujących – D-penicylaminy lub trientyny.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia choroby Wilsona z zastosowaniem D-penicylaminy.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Szczeklik 2011** Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
- Tarnacka 2008** Tarnacka B., Członkowska A., Choroba Wilsona, Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (3): 125-128.
- Ferenci 2003** Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23(3): 139–142

Rekomendacje kliniczne

- EASL 2012** http://www.easl.eu/assets/application/files/e793d591ec4de1c_file.pdf
EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56(3): 671–685
- AASLD 2008** <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis%20and%20Treatment%20of%20Wilson%20Disease.pdf>
Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; 47(6): 2089–2111

Charakterystyki Produktów leczniczych

- ChPL Cuprenil** http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug%5Bslowo_kluczowe%5D=&drug%5Bnazwa_produktu_leczniczego%5D=Zinc%20eral&drug%5Bpodmiot_odpowiedzialny%5D=&drug%5Bkod_atc%5D=&drug%5Bnumer_pozwolenia%5D=&com%20mit=Szukaj
- ChPL Wilzin** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000535/WC500040799.pdf
- ChPL Zincteral** http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug%5Bslowo_kluczowe%5D=&drug%5Bnazwa_produktu_leczniczego%5D=Zinc%20eral&drug%5Bpodmiot_odpowiedzialny%5D=&drug%5Bkod_atc%5D=&drug%5Bnumer_pozwolenia%5D=&com%20mit=Szukaj

Analiza kliniczna

Opracowania wtórne

- Wiggelinkhuizen 2009** Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ: Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(9): 947–958

Badania pierwotne

- Bruha 2011** Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al.: Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. Liver Int 2011; 31(1): 83–91
- Członkowska 1996** Członkowska A, Gajda J, Rodo M: Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J Neurol 1996; 243(3): 269–273
- Członkowska 2005** Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M: Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. J Neurol 2005; 252(6): 698–703
- Durand 2001** Durand F, Bernuau J, Giostra E, et al.: Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut 2001; 48(6): 849–852
- Lovette 2010** Lovette KF, Desmet K, Witters P, et al.: Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(5): 564–571
- Merle 2007** Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W: Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut 2007; 56(1): 115–120
- Pellecchia 2003** Pellecchia MT, Criscuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P: Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. Eur Neurol 2003; 50(1): 48–52
- Svetel 2009** Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, et al.: Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. Eur J Neurol 2009; 16(7): 852–857
- Svetel 2011** Svetel M, Pekmezović T, Tomić A, et al.: Quality of life in patients with treated and clinically stable Wilson's disease. Mov Disord 2011; 26(8): 1503–1508
- Weiss 2011** Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al.: Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. Gastroenterology 2011; 140(4): 1189–1198.e1

Literatura dodatkowa

- Dening 1988** Dening TR, Berrios GE, Walshe JM: Wilson's disease and epilepsy. Brain 1988; 111 (Pt 5):1139–1155
- Kleine 2012** Kleine RT, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G: Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(3): 231-5
- Rodríguez 2012** Rodríguez B, Burguera J, Berenguer M: Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. Ann Hepatol 2012; 11(6): 907-14.

- Scheinberg 1987** Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I: The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N Engl J Med 1987; 317(4): 209–213
- Walshe 1995** Walshe JM, Yealland M: Not Wilson's disease: a review of misdiagnosed cases. QJM 1995; 88(1): 55–59

14. Załączniki

- Zal. 1. Produkt leczniczy Cuprenil (D-penicylamina) w leczeniu choroby Wilsona, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Warszawa, lipiec 2012
- Zal. 2. Produkt leczniczy Cuprenil (D-penicylamina) w leczeniu choroby Wilsona, Analiza kliniczna, ██████████ ██████████ Warszawa, lipiec 2012
- Zal. 3. Penicylamina (Cuprenil®) w leczeniu choroby Wilsona, Analiza ekonomiczna, ██████████ ██████████, Warszawa, czerwiec 2012
- Zal. 4. Penicylamina (Cuprenil®) w leczeniu choroby Wilsona, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ ██████████ Warszawa, czerwiec 2012