



## Rekomendacja nr 4/2013

z dnia 21 stycznia 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cuprenil, (penicylamina), tabletki powlekane, 250 mg, 30 szt., 2 blistry po 15 szt., we wskazaniu Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe)

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cuprenil, (penicylamina), tabletki powlekane, 250 mg, 30 szt., 2 blistry po 15 szt., we wskazaniu choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe).

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cuprenil (penicylamina) we wskazaniu choroba Wilsona. Prezes sugeruje również kwalifikację leku do bezpłatnego wydawania pacjentowi oraz utworzenie odrębnej grupy limitowej.

D-penicylamina jest substancją powszechnie stosowaną i rekomendowaną przez ekspertów w terapii pacjentów z chorobą Wilsona, dla której nie istnieje leczenie przyczynowe. Wieloletnia praktyka kliniczna potwierdza skuteczność przedmiotowego leczenia.

Choroba Wilsona jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem, w Polsce dotyczy ok. 700 pacjentów, , przy czym objawia się często już w młodym wieku. Jest skutkiem nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów.

Brak leczenia choroby prowadzi do uszkodzenia wielonarządowego, którego konsekwencją są szybko postępujące zaburzenia neurologiczne i psychiczne, marskość wątroby i niedożywienie. Taki stan zdrowia pacjenta powoduje jego trwałe uzależnienie od opieki osób trzecich oraz rodzi konieczność długotrwałych hospitalizacji wiążących się z kosztownymi procedurami, a nawet z przeszczepem wątroby.

Wdrożenie leczenia preparatem chelatującym miedź u pacjentów presymptomatycznych powoduje, że nie rozwijają się u nich zwykle kliniczne objawy choroby, zaś u pacjentów objawowych dochodzi do regresji objawów, co w sposób istotny poprawia jakość życia pacjentów i pozwala na utrzymanie przez nich sprawności. Wydaje się, że refundacja leczenia choroby Wilsona generowałaby znacznie mniejsze koszty w porównaniu z kosztami leczenia rozwiniętych powikłań przy braku terapii.



Odnalezione dowody w postaci serii przypadków lub badań obserwacyjnych sugerują, że chorzy niepoddani terapii środkami chelatującymi przeżywają zwykle od 2 do 5 lat od momentu pojawienia się objawów choroby Wilsona, natomiast przeżycie pacjentów leczonych w ten sposób jest zbliżone lub identyczne do przeżycia populacji ogólnej.

Aktualnie w Polsce z leków chelatujących będących lekami pierwszego rzutu u pacjentów z chorobą Wilsona dopuszczony do obrotu, ale nie refundowany, jest jedynie Cuprenil (penicylamina).

Profil bezpieczeństwa dla terapii D-penicylamina jest akceptowalny. Przed podjęciem leczenia, korzyść i ryzyko podawania D-penicylaminy są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cuprenil (penicylamina) jako dostępnego w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym – choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe). Zgodnie z wnioskiem lek miałby być umieszczony w nowej grupie limitowej i wydawany pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Proponowana cena zbytu netto wynosi 19,58 zł za jedno opakowanie.

### **Problem zdrowotny**

Choroba Wilsona jest chorobą rzadką, występuje na świecie z częstością ok. 1/30 000 (1-3/100 000). Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce, w dwóch głównych ośrodkach prowadzących pacjentów z rozpoznaniem choroby Wilsona, leczonych jest około 700 osób, w tym 550 pacjentów dorosłych będących pod opieką Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz 150 pacjentów poniżej 18 r. ż. będących pod opieką Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka.

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, zaś gromadzenie się tego metalu w wątrobie, a potem także w mózgu, nerkach, rogówce i innych narządach, 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 rozwija się etapowo:

- etap I — gromadzenie się miedzi w hepatocytach; 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 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 występuje 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 przetyku,

- 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).

W chorobie Wilsona nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też 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), bądź leki hamujące wchłanianie miedzi w jelicie (sole cynku).

Ostatecznym rozwiązaniem jest przeszczep wątroby, jednak jest to 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.

Postać z ostrą niewydolnością wątroby jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. W innych postaciach choroby rokowanie po zastosowaniu leczenia jest dobre, również u chorych z marskością wątroby. Leczenie farmakologiczne należy bezwzględnie kontynuować do końca życia pacjenta lub do momentu przeszczepienia wątroby. Opisano przypadki nagłego zaostrzenia choroby i rozwoju ostrej niewydolności wątroby w ciągu kilku miesięcy od samowolnego zaprzestania leczenia.

Postępowanie terapeutyczne 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-penicylaminy 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-penicylaminy 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.

### Opis wnioskowanego świadczenia

D-penicylamina jest substancją czynną 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, jedynym lekiem chelatującym we wnioskowanym wskazaniu jest Cuprenil (penicylamina), podawany doustnie w postaci tabletek powlekanych, w dawce 250 mg D-penicylaminy na tabletkę. Na dzień dzisiejszy dostępny jest on w dwóch rodzajach opakowań:

- 30 sztuk, kod EAN: 5909990126217 – wnioskowany do objęcia refundacją we wskazaniu choroba Wilsona,
- 100 sztuk, kod EAN: 5909990126224.

Pozostałe wskazania zarejestrowane dla wnioskowanego produktu leczniczego to:

- Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu;
- Cystynuria;
- Zatrucie ołowiem;
- Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.

Wnioskowany produkt leczniczy może być stosowany zarówno u pacjentów dorosłych, w tym w wieku podeszłym, jak i dzieci.

### Alternatywna technologia medyczna

Alternatywna terapia chelatująca, zalecana przez ekspertów jako leczenie pierwszego rzutu, polega na stosowaniu preparatów zawierającej trientynę. Aktualny Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP nie obejmuje leków zawierających wspomnianą substancję czynną, 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.). Koszt jednego opakowania leku jest wielokrotnie wyższy, co podkreślają eksperci (1 op. leku zawierającego: D-penicylaminę – 30 tab. w cenie ok. 28,00 zł, trientynę – 100 tab. w cenie ok. 5000,00 zł).

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 45 mg jonów cynku i zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w leczeniu wspomagającym choroby Wilsona, szczególnie u pacjentów nietolerujących D-penicylaminy (ChPL Zincteral),
- Wilzin zawierający octan cynku, który występuje w postaci kapsułek twardych o zawartości 25 mg jonów cynku i zgodnie z ChPL wskazany jest w leczeniu choroby Wilsona (ChPL Wilzin).

Technologiami stosowanymi aktualnie w Polsce, zgodnie z danymi szacunkowymi na podstawie rejestrów dwóch głównych ośrodków prowadzących pacjentów z chorobą Wilsona, są:

1. Cuprenil (D-penicylamina) – większość pacjentów
2. Zincteral
3. Wilzin – pojedyncze przypadki
4. Trientine – pojedyncze przypadki

W przypadku ostrej niewydolności wątroby alternatywną technologią jest również przeszczep wątroby, ale jest to ostateczne rozwiązanie.

## Skuteczność kliniczna

Wyszukane, nieliczne badania posiadają niską lub nawet bardzo niską jakość, co utrudnia jednoznaczną interpretację danych.

Z odnalezionych prac jasno wynika, że opisywane w nich badania nie spełniają dzisiejszych norm i wytycznych stawianych badaniom klinicznym. Opisywane badania były prowadzone w sposób charakterystyczny dla badań obserwacyjnych (częsty brak jednoznacznych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji o sposobie przydzielania pacjenta do danej terapii, długotrwały przebieg badania nawet do kilkunastu, ale także w pewnych przypadkach kilkudziesięciu lat).

Brak jest również badań, w których bezpośrednio porównano jakąkolwiek uznaną interwencję terapeutyczną (D-penicylamina, trientyna lub sole cynku) 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.

Odnosnie włączonych badań obserwacyjnych można wskazać konkretne wady utrudniające ich interpretację i zbiorczą analizę, m.in.:

- potencjalnie znaczny odsetek błędnych rozpoznań choroby Wilsona, zwłaszcza w okresie przed zidentyfikowaniem defektu genetycznego i wprowadzeniem badań molekularnych,
- niejednorodne kryteria podziału choroby na postaci, co staje się istotne, gdy od postaci choroby ma zależeć wybór zalecanej terapii,
- mnogość wariantów terapii (terapia składająca się z więcej niż jednego leku),
- niestaranność rejestrowania i raportowania przechodzenia pacjentów między grupami spowodowanego najczęściej nieskutecznością kliniczną albo nietolerancją leku,
- ryzyko tendencyjnego doboru postaci choroby ze względu na profil kliniczny ośrodka badawczego.

Ponadto, w wielu publikacjach informacje na temat bezpieczeństwa podane są skrótowo lub ich w ogóle nie ma).

W takiej sytuacji analiza zbiorcza wyników zebranych badań obserwacyjnych obarczona byłaby zbyt dużym błędem, stąd próba jej wykonania została zaniechana, a poniżej omówiono wyniki poszczególnych badań.

Badanie **Członkowska 1996**, włączone do jedyne go przeglądu systematycznego dostępnego w medycznych bazach danych (Wiggelinkhuizen 2009), uważane jest powszechnie za badanie kliniczne randomizowane z uwagi na przydział pacjentów do grup o równej liczebności. W związku z powyższym, można je z pewną ostrożnością uznać co najwyżej za badanie kliniczne z dwoma równoległymi grupami, ale nie – randomizowane.

Do badania od 1980 roku przez 12 lat włączani byli pacjenci z rozpoznaniem choroby Wilsona, prowadzeni w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Celem badania była ocena skuteczności leczenia choroby Wilsona za pomocą D-penicylaminy (produkt leczniczy Cuprenil) w porównaniu z siarczanem cynku (ZnSO<sub>4</sub>, produkt leczniczy Zincteral). Do grupy D-penicylaminy weszły 34, a do grupy ZnSO<sub>4</sub> – 33 osoby.

Brak objawów oraz poprawa wystąpiły u zdecydowanej większości osób w obydwu grupach (D-penicylamina – 79% i ZnSO<sub>4</sub> – 81%). Rezygnacja z leczenia ponad 3-krotnie częściej występowała w grupie D-p niż ZnSO<sub>4</sub>, wynik był istotny statystycznie (15 osób, 43%, 95% CI: 22-62 vs 4 osoby, 12%, 95% CI: 0-28, p<0,003).

Do końca okresu obserwacji 48 chorych kontynuowało leczenie: 19 osób (co stanowi 56% z 34) w grupie D-penicylaminy i 29 osób (co stanowi 88% z 33) w grupie ZnSO<sub>4</sub>.

U osób bez objawów klinicznych na początku badania nie odnotowano pogorszenia stanu klinicznego. U 5 pacjentów przyjmujących D-penicylaminę i u 3 pacjentów ZnSO<sub>4</sub> uzyskano wycofanie objawów istniejących w momencie włączenia leczenia. Liczba chorych z brakiem objawów lub poprawą była

większa w grupie ZnSO<sub>4</sub> niż w grupie D-penicylaminy (odpowiednio 83% vs 69%), przy czym w grupie ZnSO<sub>4</sub> było więcej osób w fazie przedklinicznej choroby, niż w grupie D-penicylaminy (8 vs 2).

### Skuteczność praktyczna

Do badania Członkowska 2005 rekrutowani byli pacjenci zdiagnozowani i leczeni na chorobę Wilsona w latach 1992–2003 w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, 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-penicylaminą lub ZnSO<sub>4</sub>, przy czym na początku obie grupy były porównywalne pod względem liczebności (odpowiednio 79 oraz 81 osób).

Stosunek przeżycia populacji badanej do przeżycia ogólnej populacji polskiej dla całej populacji chorych bez względu na rodzaj wdrożonego leczenia farmakologicznego 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%).

Ogółem, 12% pacjentów zmarło w trakcie 11 lat obserwacji, w tym 6 osób, które w momencie rozpoznania miały łagodne objawy i od razu otrzymały leczenie farmakologiczne. Analiza przyczyn śmierci badanej populacji chorych wskazuje, że istotne jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia – połowa pacjentów, którzy zmarli (10/20), w chwili rozpoczęcia terapii była w stanie terminalnym.

Na populacji czeskiej zostało przeprowadzone badanie Bruha 2010 mające na celu analizę przeżycia pacjentów z chorobą Wilsona względem populacji ogólnej. Kolejnym celem badania była ocena skuteczności leczenia za pomocą D-penicylaminy i soli cynku. Do badania włączono 117 pacjentów zdiagnozowanych w jednym z czeskich ośrodków w latach 1965 do 2008. Jako terapię pierwszoliniową, 99 osób stosowało D-penicylaminę, 15 osób sole cynku, zaś 3 osoby przeszły zabieg przeszczepienia 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-penicylaminy niż w grupie soli cynku ( $p \leq 0,001$ ). Ośmiu chorych z postacią neurologiczną zmieniło nieskuteczne leczenie z D-penicylaminy na sole cynku i u wszystkich spowodowało to stabilizację lub poprawę stanu klinicznego. Nie obserwowano braku skuteczności D-p u chorych z postacią wątrobową.

W trakcie obserwacji u 10 chorych stosujących D-penicylaminę wystąpiły działania niepożądane o znacznym nasileniu, które spowodowały konieczność zmiany leczenia na sole cynku. Nieciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25 chorych leczonych D-penicylaminą. Działania niepożądane w czasie stosowania siarczynu cynku były łagodne. Doprowadziło to do zmiany preparatu na octan cynku u łącznie 5 osób.

Na populacji serbskiej przeprowadzono badanie Svetel 2009, którego celem była ocena 15-letniego przeżycia całkowitego, czynników prognostycznych i przyczyn śmierci chorych na chorobę Wilsona. Badanie prowadzone było na 142 chorych w 6 ośrodkach, zazwyczaj neurologicznych, w latach 1980-2007. Do końca okresu obserwacji 3 pacjentów utracono z badania, a ze 139 pozostałych 30 zmarło (22%).

Po rozpoczęciu leczenia, 79% pacjentów wykazało stabilizację lub poprawę obrazu choroby. Przerwano podawanie D-penicylaminy 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).

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.

Badanie Weiss 2011 stanowi analizę prowadzoną na chorych na chorobę Wilsona, leczonych w dwóch ośrodkach gastroenterologicznych w Austrii oraz w Niemczech w latach 1954-2008. Celem badania była ocena skuteczności długotrwałego leczenia choroby Wilsona za pomocą terapii chelatujących oraz soli cynku.

Do badania włączono 288 pacjentów, których podzielono na podgrupy w zależności od objawów obserwowanych w momencie rozpoznania. Przeważająca większość pacjentów jako leczenie pierwszoliniowe otrzymała terapię chelatującą i była to zazwyczaj D-penicylamina (n=244: 220 osób dostawało D-penicylaminę, 24 – trientynę), sole cynku otrzymywały 23 osoby, a terapię mieszaną – 14 osób.

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 odnotowano istotnie statystycznie mniej w grupie chelatorów niż w grupie soli cynku (1,3% vs 16% p<0,001). Zgonów lub przeszczepień wątroby (ratujących przed zgonem) odnotowano istotnie statystycznie mniej w grupie chelatorów niż w grupie soli cynku (3,2% vs 4,6%, p<0,001).

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, ciąży czy odmowy pacjenta – nie wykazano między grupami różnic istotnych statystycznie.

Badanie Merle 2007, którego celem była m.in. długotrwała ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów cierpiących na chorobę Wilsona. Ocenie poddano 163 pacjentów, przy czym większość z nich w pierwszej linii leczona była D-penicylaminą (n=139), 13 osób otrzymywało sole cynku, 9 trientynę, a 3 przeszło transplantację wątroby.

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.

Odnaleziono także jedną publikację omawiającą jakość życia pacjentów z chorobą Wilsona. Wyniki badania Svetel 2011 przeprowadzonego na populacji serbskiej (n=60) wskazują, że istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia jest czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i włączenia leczenia. Długość tego okresu jest odwrotnie proporcjonalna 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).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Jedynym odnalezionym badaniem szerzej poświęconym tematyce bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu choroby Wilsona jest badanie Merle 2007.

Ogółem, 97 ze 138 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie D-penicylaminą, doświadczyło efektów ubocznych terapii i u 31,3% z nich rozwinęły się ciężkie powikłania. Działania niepożądane zaobserwowano u 19 z 59 (32,2%) pacjentów stosujących kiedykolwiek trientynę i u 25 z 67 (37,35%) – sole cynku. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że częstsze występowanie działań niepożądanych

u osób stosujących D-penicylaminę może być skutkiem częstszego jej stosowania, szczególnie na początku leczenia.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych instrumentów podziału ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Z uwagi na brak odpowiednich danych szczegółowe wyliczenia nie są możliwe.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Brak jest alternatywnych technologii medycznych dotychczas refundowanych w ocenianym wskazaniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Cuprenil (penicylamina) w terapii choroby Wilsona w warunkach polskich. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy pacjenta.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje kliniczne w odniesieniu do ocenianej technologii, obie wskazujące na konieczność wdrożenia leczenia z użyciem substancji chelatujących (D-penicylaminy lub trientyny) w leczeniu choroby Wilsona:

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2008) stoi na stanowisku, że początkowe leczenie pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana (klasa I, poziom B). Dodatkowo pacjenci powinni unikać spożycia żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (klasa I, poziom C). Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu podtrzymującym oraz w fazie bezobjawowej (klasa I, poziom B). 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). Leczenie farmakologiczne choroby Wilsona trwa całe życie i nie powinno zostać przerywane, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (klasa I, poziom B).
- European Association for the Study of Liver (EASL 2012) przyjęło stanowisko, że 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). 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). 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). 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). Leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B).

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.11.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-15165-1/MS/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cuprenil, Penicylaminum, tabletki powlekane, 250 mg, 30 szt., 2 blistry po 15 szt., we wskazaniu Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-17/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.