

**Produkt leczniczy Cuprenil  
(D-penicylamina)  
w leczeniu choroby Wilsona**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa, lipiec 2012

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Spis treści

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	4
2. Problem zdrowotny .....	5
2.1. Opis choroby .....	5
2.2. Klasyfikacja .....	5
2.3. Przebieg i rokowanie .....	9
2.4. Etiologia .....	10
2.5. Czynniki ryzyka .....	11
2.6. Epidemiologia .....	12
2.7. Diagnostyka .....	13
2.8. Schorzenia towarzyszące oraz jakość życia chorych .....	16
2.9. Leczenie i jego cele.....	17
2.10. Wytyczne praktyki klinicznej.....	18
3. Schemat PICO – populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne .....	23
3.1. Analizowana populacja .....	23
3.2. Interwencja .....	23
3.3. Komparatory .....	25
3.4. Efekty zdrowotne.....	27
4. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu choroby Wilsona.....	28
4.1. Oceniana technologia medyczna w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych .....	28
4.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Cuprenil oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii .....	28
5. Aspekty refundacyjno – kosztowe .....	29
5.1. Sugerowane ceny leków Cuprenil .....	30
6. Podsumowanie .....	33
7. Bibliografia.....	36
8. Załączniki .....	37

## **1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego**

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do produktu leczniczego Cuprenil (D-penicylamina) stosowanego w leczeniu choroby Wilsona. Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu określonym stabem klinicznym: choroba Wilsona.

Analiza problemu decyzyjnego powinna określić zakres i kierunki analityczne odpowiadające analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania D-penicylaminy, a także określenie sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cuprenil.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu choroby Wilsona, a także zaleceń wybranych światowych agencji HTA w tym zakresie,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Cuprenil stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Opis choroby

**Choroba Wilsona** (ChW, klasyfikacja ICD-10: E83.0 zaburzenia metabolizmu miedzi), czyli zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe, jest nieuleczalną chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie (Tarnacka i Członkowska, 2008). Przyczyną jej jest zaburzenie transportu miedzi wewnątrz hepatocytów, co związane jest z występowaniem mutacji genu kodującego białko odpowiadające za aktywny transport miedzi w komórkach wątrobowych. Zmiany w strukturze tego białka i zmniejszenie jego aktywności enzymatycznej powodują upośledzenie transportu miedzi, zahamowanie wiązania miedzi do apoceruloplazminy w komórkach wątroby oraz zaburzenie wydalania miedzi z żółcią drogą jelitową (Ferenci i wsp., 2003). Prowadzi to do patologicznego gromadzenia się miedzi w wątrobie. Po przekroczeniu progu wydolności komórek wątrobowych dochodzi do masywnego przechodzenia jonów miedzi do przestrzeni międzykomórkowej z następowym rozpadem hepatocytów. Wolne jony miedzi dostają się do krwiobiegu, gdzie znaczna ich ilość jest luźno związana z albuminami jako tzw. "wolna miedź". W tej postaci jony miedzi mogą się gromadzić w różnych narządach, m.in. w mózgu, nerkach czy rogówce, w wyniku czego dochodzi do ich wtórnego uszkodzenia (Roberts i Schilsky, 2008).

### 2.2. Klasyfikacja

Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. Pierwsze objawy występują zwykle pomiędzy 10 a 40 rokiem życia. Tylko u około 3% pacjentów objawy występują w późniejszym wieku. Najmłodszy pacjent, u którego zdiagnozowano chW miał 2 lata (postać wątrobową z podwyższonymi enzymami wątrobowymi) (Bayersdorff 2006), natomiast najstarsi zdiagnozowani zostali dopiero w ósmej dekadzie życia (Ferenci 2007).

Szacuje się, iż u około 40-50% pacjentów początek choroby rozpoczyna się od objawów wątrobowych, u około 40-60% od zaburzeń neurologicznych, a w 10-25% od zaburzeń psychicznych (Roberts i Schilsky, 2008).

Obraz kliniczny **objawów wątrobowych** pacjentów z ChW jest bardzo zróżnicowany. Rozróżnia się następujące jej formy:

- a) bezobjawowe klinicznie uszkodzenie wątroby tylko z podwyższeniem stężenia enzymów wątrobowych;
- b) ostre zapalenie wątroby (około 25% przypadków) objawiające się żółtaczką, bólami brzucha, może przejść w piorunującą niewydolność wątroby;
- c) piorunująca niewydolność wątroby (6-12% wszystkich takich przypadków jest spowodowana chW), która występuje częściej u osób młodych (< 30 r.ż.) oraz u kobiet (K:M – 4:1) (Roberts i Schilsky, 2008). Charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, w ciągu kilku tygodni doprowadza do ciężkiej niewydolności wątroby, żółtaczki, encefalopatii, anemii hemolitycznej, skazy krwotocznej, niewydolności nerek, śpiączki i zgonu. Przyczynami hemolizy i niewydolności nerek są gwałtowne uwalnianie się miedzi z uszkodzonej (rozpadającej się) wątroby prowadzące do anemii hemolitycznej (z ujemnym odczynem Coombsa) z towarzyszącą hemolizą wewnątrznaczyniową. Gwałtowne uwalnianie miedzi powoduje również wzrost poziomu miedzi w surowicy oraz w moczu, stan zapalny wątroby może również spowodować wzrost poziomu ceruloplazminy (białka ostrej fazy), co utrudnia szybkie rozpoznanie ChW na podstawie metabolizmu miedzi. Jednym z biochemicznych parametrów, charakterystycznym dla piorunującej niewydolności wątroby w ChW może być obniżenie wartości fosfatazy zasadowej do bilirubiny (wartości niższe niż 1:2). Spowodowane to może być spadkiem poziomu fosfatazy zasadowej w surowicy. W przypadku braku adekwatnego leczenia śmiertelność w tej postaci dochodzi do 100%. Postać ta jest wskazaniem do przeszczepu wątroby w ChW (Roberts i Schilsky, 2008).
- d) przewlekłe zapalenie wątroby z marskością (skompensowaną lub zdekompensowaną) – najczęstsza postać wątrobowa ChW – występuje u 95% przypadków pacjentów z postacią neurologiczną. U części chorych nie są widoczne objawy kliniczne marskości, u części występują objawy uszkodzenia funkcji wątroby: męczliwość, skaza krwotoczna, spadek masy ciała, obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze, „pajęczki” naczyniowe. *Carcinoma hepatocellulare* występujący częściej w chorobach przewlekłych zapalnych wątroby, jest rzadziej niż inne zapalenia związany z ChW, aczkolwiek przewlekłe zapalenie wątroby i marskość są jego czynnikami ryzyka (Walsche i wsp., 2003). Postać ta również w przypadku dekompensacji czynności wątroby nie reagującej na leczenie, jest jednym ze wskazań do przeszczepu wątroby (Litwin i Członkowska, 2012).

**Objawy neurologiczne** występujące w ChW są bardzo różnorodne. Średni wiek ich wystąpienia wynosi według różnych doniesień 19 lat, przy czym najmłodszy opisany pacjent miał 6 lat, a najstarszy 72. W przebiegu choroby możemy początkowo obserwować ruchy

mimowolne o charakterze drżenia spoczynkowego, zamiarowego lub pozycyjnego, często o charakterze „wing-beating” – uderzania skrzydłami. Niekiedy choroba rozpoczyna się od dystonii (do 40%) – ogniskowej (języka, kręcz karku), wieloogniskowej, segmentalnej czy uogólnionej (Svetel 2001). Dystonia języka, gardła i krtani powoduje dyzartryczne zaburzenia mowy, zaburzenia połykania oraz ślinotok. Późna faza dystonii często prowadzi do przykurczy. Objawy mózdkowe występują u około 25% pacjentów (Walsche, 1992). Zaburzenia chodu mogą wynikać z drżenia, dystonii, ataksji lub innych ruchów mimowolnych. Poza wymienionymi, opisywane jest całe spektrum ruchów mimowolnych – płasawice, tiki, balizm, objawy uszkodzenia układu autonomicznego (26-30%). Często występują bóle głowy, natomiast bardzo rzadko obserwuje się objawy piramidowe. Ze względu na dużą różnorodność objawów neurologicznych wyróżnia się liczne podziały na postacie neurologiczne na podstawie dominujących objawów. Najstarszy taki podział wyróżnia dwie postacie:

- a) klasyczną – z przewagą sztywności pozapiramidowej nad drżeniem, oraz
- b) postać Strumpell-Westphall (*pseudosclerosis*) z przewagą drżenia (Litwin i Członkowska, 2012)

**Zaburzenia psychiczne** najczęściej obejmują chwiejność emocjonalną (nagle wybuchy złości, skłonność do płaczu, depresja), trudności z koncentracją uwagi, rzadziej ciężkie stany depresyjne, maniakalne lub psychozy schizofrenopodobne. Rozpoznanie czystej postaci psychiatrycznej chW jest dość trudne klinicznie. Pacjenci trafiający do diagnostyki psychiatrycznej z ostrymi objawami są diagnozowani w kierunku ChW zwykle w przypadku współwystępowania innych objawów lub nieskuteczności leczenia. Natomiast w przypadku współwystępowania zmian psychicznych u osób z objawami neurologicznymi często traktuje się początkowo objawy ruchowe jako powikłanie stosowania neuroleptyków. W postaci wątrobowej z kolei zaburzenia zachowania traktuje się jako ekwiwalent encefalopatii wątrobowej. W chW występuje bardzo szeroki przekrój zespołów psychiatrycznych, takich jak zaburzenia osobowości, nastroju (depresja, mania), zachowania antyspołeczne oraz objawy psychotyczne (dużo rzadziej). Zaburzenia nastroju są tu najpoważniejszym problemem – w jednym z badań obserwacyjnych stwierdzono 16% odsetek samobójstw u pacjentów z ChW. Poza tym u pacjentów obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych – upośledzenie funkcji czołowo-wykonawczych, procesów wzrokowo-przestrzennych oraz pamięci (Seniów i Członkowska 2004).

Kolejną, bardzo ważną dla rozpoznania ChW grupą objawów klinicznych są **objawy oczne**. Charakterystyczny pierścień Kaysera-Fleischera (K-F), czyli złogi miedzi w błonie Descementa rogówki, występuje prawie w 95% postaci neurologicznych i 44-62% wątrobowych (Medici i wsp., 2006). Rozpoznanie stawia się na podstawie badania okulistycznego w lampie szczelinowej. Uważa się, że pierścień K-F jest patognomiczny dla ChW, aczkolwiek zmiany bardzo podobne (imitujące) można stwierdzić również u pacjentów z przewlekłą cholestazą i szpiczakiem mnogim. Zmiany te różnicuje się na podstawie badania okulistycznego – w innych chorobach pierścień zwykle znajduje się w powierzchownych warstwach rogówki i nie tworzy zamkniętego koła. W trakcie leczenia ChW obserwuje się zanikanie pierścienia K-F. Innymi zmianami okulistycznymi stwierdzanymi w ChW jest tzw. zaćma słonecznikowa (*sunflower cataract*) opisana po raz pierwszy w 1922 roku przez Siemerlinga i Olofffa. Występuje ona u około 17% pacjentów z ChW i polega na odkładaniu się miedzi w soczewce w postaci centralnego dysku z promieniście odchodzącymi włóknami (Litwin i Członkowska, 2012).

Pozostałe objawy związane z patologicznym odkładaniem się miedzi w tkankach oraz intoksykacją miedzi możemy podzielić na:

- 1) związane z aparatem ruchu – w związku ze zmianami w kościach, stawach – zwiększają częstotliwość występowania osteoporozy do 88% , co może powodować częstsze złamania kości. Włączenie w proces chorobowy z kolei stawów może powodować dolegliwości bólowe.
- 2) nefrologiczne – związane z odkładaniem miedzi w nerkach – uszkodzenie kanalików nerkowych powoduje zaburzenia wchłaniania zwrotnego i hiperkalcamię, hiperfosfaturię i nefrokalcynozę.
- 3) dermatologiczne zmiany skórne – hiperpigmentacja przednich powierzchni kończyn dolnych
- 4) ginekologiczne – zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, zaburzenia płodności (zwykle wtórne do niewydolności wątroby i zaburzeń przemian hormonów płciowych)
- 5) kardiologiczne (nabyte wady serca, zaburzenia rytmu serca).
- 6) hematologiczne – anemia hemolityczna związana z toksycznym wpływem na erytrocyty wolnej miedzi – może być pierwszym objawem choroby Wilsona, poza tym obserwuje się trombocytopenię, leukopenię (wtórne do hipersplenizmu, polekowe lub pierwotnie do ChW) (Litwin i Członkowska, 2012).



Aktualnie, dzieląc postacie kliniczne choroby Wilsona na podstawie dominujących objawów, wyróżnia się zwykle postać wątrobową oraz neuropsychiatryczną (objawy psychiczne występują częściej u pacjentów z objawami neurologicznymi) (Seniów i wsp., 2002).

### **2.3. Przebieg i rokowanie**

Do czasu wprowadzenia do leczenia w 1956 roku D-penicylaminy, choroba Wilsona w czasie kilku lat od rozpoznania prowadziła do zgonu (Roberts i Schilsky, 2008). Obecnie najkorzystniejszą z punktu widzenia jakości życia pacjenta oraz najmniej kosztowną opcją terapeutyczną jest regularna i trwająca przez całe życie farmakoterapia substancjami leczniczymi zmniejszającymi poziom miedzi w organizmie (EASL Clinical Guidelines: Wilson's disease, 2012). Nie jest to leczenie przyczynowe, ponieważ na dzień dzisiejszy nie jest odkryta i odpowiednio rozwinięta terapia genowa, która pozwalałaby na korekcję mutacji genu odpowiadającego za chorobę. Jednakże leczenie objawowe mające na celu regulację stężenia miedzi w organizmie do poziomów około fizjologicznych pozwala na spowolnienie lub nawet zahamowanie postępu schorzenia (Litwin i Członkowska, 2012). W przypadku nieprzyjmowania leków przez pacjenta w stosunkowo krótkim czasie dochodzi do poważnego uszkodzenia wątroby, przez co w celu ratowania życia konieczny jest przeszczep tego organu (Litwin i Członkowska, 2012). Z jednej strony jest to wówczas jedyna metoda leczenia choroby, jednak z drugiej strony powoduje pogorszenie jakości życia pacjenta zmuszonego do ciągłego przyjmowania leków immunosupresyjnych, leczenia powikłań poprzyszczepiennych oraz obarczonego ryzykiem przejścia kolejnego przeszczepu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **2.4. Etiologia**

Przyczyna zaburzeń gospodarki miedzią tkwi w genie zlokalizowanym na chromosomie 13 (13q14,3-q21,1) i składającym się z 21 eksonów. Gen ten koduje białko ATP-azę typu B (ATP7B), głównie występujące w wątrobie, nerkach, łożysku (także w obrębie mózgu, ale z mniejszą ekspresją). Białko to jest normalnie zlokalizowane w układzie Golgiego, gdzie pośredniczy w wbudowywaniu miedzi w apoceruloplazminę oraz poprzez cytoplazmę bierze udział w wydalaniu miedzi do żółci. U osób z chW powstaje defektywna ATP-aza7B, która nie jest w stanie prawidłowo wykonywać swoich funkcji – stąd miedź progresywnie gromadzi się w hepatocytach, uszkadza je i w postaci wolnej zostaje uwalniana do krwiobiegu, uszkadzając dalsze narządy (Gromadzka i Członkowska, 2005). Aktualnie uważa się, że uszkodzenia tkanek i narządów nie są tylko wynikiem akumulacji miedzi w tkankach, ale

również toksycznego wpływu wolnej miedzi na inne białka. Między innymi zaobserwowano spadek inhibitorów apoptozy (XIAP – *x-linked inhibitor of apoptosis*) oraz podwyższenie aktywności caspasy-3 (inicjującej apoptozę) (Sarkar, 2000).

## 2.5. Czynniki ryzyka

**Podstawowym czynnikiem ryzyka rozwinięcia choroby Wilsona jest wystąpienie tej choroby w rodzinie, szczególnie u rodzeństwa.** Ze względu na genetyczne podłoże schorzenia wskazane jest przeprowadzanie pełnej diagnostyki choroby u rodzeństwa i dzieci pacjentów, co może umożliwić wczesną terapię i zapobiec pełnemu rozwinięciu się choroby (EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease, 2012).

Dzięki screeningowi rodzinnemu możliwe jest diagnozowanie i leczenie pacjentów jeszcze bezobjawowych. Jak najwcześniejsze włączenie leczenia u takich osób pozwala na zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia objawów choroby i tym samym zmniejszenie obciążenia społecznego i finansowego chorobą (Członkowska i wsp., 2005).

We wszystkich rekomendacjach dotyczących leczenia i diagnostyki ChW znajdują się wskazania dotyczące konieczności prowadzenia screeningu rodzinnego. EASL: "Niezbędne jest prowadzenie diagnostyki rodzinnej, ponieważ prawdopodobieństwo, że rodzeństwo chorego jest homozygotą, która rozwinię objawy choroby wynosi 25%. U potomstwa wynosi ono 0,5%. Pomimo, iż prawdopodobieństwo wydaje się być niewysokie, wykonywanie analiz mutacji genu *ATP7B* dzieci pacjentów jest usprawiedliwione śmiertelnym przebiegiem choroby w przypadku odstąpienia od leczenia". Opisano kilka metod genetycznych diagnostyki, m.in. wykonanie analizy polimorfizmu genów. Badania genetyczne uznawane są za jedyne umożliwiające różnicowanie homozygot od heterozygot.

Zalecenia AASLD (Roberts i Schilsky, 2008) również podkreślają bezwzględną konieczność prowadzenia screeningu rodzin nowo- zdiagnozowanych pacjentów. Badanie powinno zawierać zebranie wywiadu dotyczącego występowanie żółtaczki, chorób wątroby oraz jakichkolwiek, nawet niewielkich zaburzeń neurologicznych. Konieczne jest też przeprowadzenie badania fizykalnego, wykonanie oznaczeń stężenia miedzi i ceruruplazminy w surowicy, enzymów wątrobowych, bilirubiny. Pacjent powinien też zostać zbadany przez okulistę celem wykluczenia lub potwierdzenia obecności pierścienia Kaysera-Fleischera.

Wskazane jest też wykonanie badania mutacji ATP7B. Leczenie powinno być włączone niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania u wszystkich osób w wieku powyżej 3 lat.

Zgodne z powyżej opisanymi zalecenia wydała również francuska agencja Haute Autorite de Sante (2008).

W publikacji, w której badano retrospektywnie 164 pacjentów z ch. Wilsona, Członkowska i wsp. wykazała, iż długość życia pacjentów jest uzależniony od momentu włączenia leczenia (Członkowska i wsp., 2005). Wyniki te potwierdzono w badaniu Svetel i wsp. - wykazano, iż istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia pacjentów jest czas od wystąpienia objawów do włączenia leczenia. Czas ten jest odwrotnie proporcjonalny do jakości życia pacjentów w różnych jej aspektach (Svetel i wsp., 2011). Wykazano zatem, iż leczenie istotnie poprawiają jakość życia u chorych z ch. Wilsona.

Wczesne zdiagnozowanie i niezwłoczne włączenie leczenia, które będzie kontynuowane do końca życia pacjenta są najistotniejszymi elementami postępowania z chorymi na chW oraz ich rodzinami. Obecnie dostępne metody biologii molekularnej umożliwiają bezbłędne potwierdzenie/wykluczenie choroby a leki, o ile włączone wcześniej i przyjmowane przez chorych regularnie, pozwalają na uzyskanie u większości chorych czasu przeżycie zbliżonego do populacji ludzi zdrowych, przy zachowanej zadowalającej jakości życia.

## 2.6. Epidemiologia

Częstość występowania choroby Wilsona w większości populacji na świecie szacowana jest na ok. 1:30000.

Decyzją Komisji Europejskiej, w październiku 2004 roku do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej został dopuszczony produkt leczniczy Wilzin zawierający octan cynku stosowany w leczeniu choroby Wilsona. Ze względu na szacowane rozpowszechnienie choroby na poziomie 0,6 na 10 000 osób w populacji europejskiej, produktowi temu nadano status sierociego produktu leczniczego, zatem stosowanego w leczeniu **chorób rzadkich lub ultraradkich** (Scientific Discussion 2004).

Nie ma danych opisujących dokładną liczbę chorych w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.7. Diagnostyka

Z powodu różnorodności objawów klinicznych, rozpoznanie choroby Wilsona powinno być poparte wynikami badań laboratoryjnych. Podstawowym badaniem jest oznaczenie stężenia ceruloplazminy (obniżone) i miedzi (obniżone) we krwi oraz określenie dobowego wydalania miedzi z moczem (podwyższone). Bardziej czułym testem diagnostycznym jest badanie czynnościowe z miedzią radioaktywną, które pozwala na ocenę zdolności wbudowywania miedzi do ceruloplazminy. Istotne znaczenie w diagnostyce choroby Wilsona mają badania genetyczne, których celem jest identyfikacja mutacji w genie *ATP7B*.10 (Roberts i Schilsky, 2008).

W przypadku podejrzenia choroby Wilsona – uszkodzenie wątroby niejasnego pochodzenia, zespołów pozapiramidowych u osób młodych – wstępna diagnostyka chW opiera się na badaniu metabolizmu miedzi, oznaczeniu poziomu ceruloplazminy oraz miedzi w surowicy oraz wydalaniu miedzi w dobowej zbiórce moczu oraz możliwej diagnostyce genetycznej (Litwin i Członkowska, 2012).

W przypadku ceruloplazminy, jej wartości w surowicy u osób chorych są zwykle obniżone (< 0,2 g/L przy normie 0,2-0,5 g/L). Uważa się, że do 95% homozygot i 20% asymptomatycznych heterozygot ma obniżone wartości ceruloplazminy < 0,2 g/L. Istotny jest

również sposób oznaczania ceruloplazminy – enzymatyczny, immunochemiczny czy też nefelometryczny, gdyż w przypadku używania metod immunologicznych otrzymywane są zawsze nieco wyższe poziomy badanego białka. Spowodowane jest to oznaczaniem całkowitym zarówno apo- jak i holoceruloplazminy (bez ich rozróżnienia).

Poziom miedzi całkowity w surowicy krwi w przebiegu chW jest również obniżony (norma 70-140 ug/Dl), natomiast oznaczanie całkowite miedzi w surowicy jest w zasadzie odbiciem poziomu ceruloplazminy w surowicy, gdyż normalnie 90% miedzi w krwi jest związana z tym białkiem. Stąd spadek poziomu miedzi jest całkowitej w surowicy jest tylko prostym wyrazem spadku poziomu ceruloplazminy. Zdecydowanie większe znaczenie ma oznaczanie wolnej miedzi (nie związanej z ceruloplazminą), czyli frakcji toksycznej, potencjalnie odkładającej się w tkankach. Frakcja ta jest zwykle podwyższona w chW i oblicza się ją mnożąc wartość ceruloplazminy (wyrażonej mg/dL) razy trzy, a następnie odejmując tą wartość od poziomu miedzi w surowicy (wyrażonej w ug/dL). Prawidłowe wartości wolnej miedzi w surowicy wynoszą 10-15 ug/dL. Monitorowanie poziomu wolnej miedzi jest również wskaźnikiem prawidłowego przyjmowania leku w ChW przez pacjenta, albo wyrazem przedawkowania (< 5 ug/dL) (Tarnacka i Członkowska, 2008).

Wydalanie miedzi w moczu jest najlepszym i najczulszym pojedynczym testem screeningowym w diagnostyce chW. Zwykle u osób chorych, zwłaszcza w postaciach neuropsychiatrycznych, wzrasta ono do > 100 ug/24 godziny (norma 0-50 ug/24 godziny). W przypadku bezobjawowych heterozygot zdarza się czasami stwierdzać podwyższone poziomy miedzi w moczu, natomiast zwykle nie przekraczają one 40 ug/dobę (1-3). Niestety w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby można stwierdzić „fałszywie dodatnie” dla chW wysokie wydalenie miedzi. W diagnostyce pediatrycznej zastosowanie znalazło również badanie wydalania miedzi w moczu po obciążeniu D-penicylaminą – podaje się 500 mg doustnie dwukrotnie w odstępach 12-godzinnych, oceniając wydalenie miedzi w moczu polekowo. Za pozytywny uznaje się wzrost wydalania miedzi powyżej 1600 ug/24 godziny. Natomiast u dorosłych próba ta nie znalazła zastosowania, ani nie ustalono zakresu norm. Wydalenie miedzi z moczem stanowi również ważny aspekt kontroli prawidłowego leczenia pacjentów z chW (przy lekach chelatujących początkowo gwałtownie wzrasta, później zmniejsza się) (Litwin i Członkowska, 2012).

Zawartość miedzi w wątrobie jest to kolejne badanie o bardzo dużej czułości, jeśli chodzi o wykrywanie ChW. Jest ono jednak inwazyjne, a materiał do badania przyżyciowo

uzyskiwany jest drogą biopsji lub oceny fragmentów wątroby pobranej operacyjnie. W przypadku osób chorych, stężenie miedzi wzrasta  $> 250$  ug/g suchej tkanki (norma 15-55 ug/g). Również to badanie nie daje 100% pewności wykluczenia choroby Wilsona. Czułość rozpoznawania chW na podstawie biopsji określa się na 83,3%, a wynik  $< 50$  ug/g stwierdza się nawet u 3,5% pacjentów z chW. Biopsja wątroby zwykle nie jest potrzebna w przypadkach neuropsychiatrycznych – gdzie inne testy pozwalają postawić rozpoznanie (Roberts i Schilksy, 2008).

Badania radioizotopowe mogą być uzupełnieniem diagnostyki chW u osób, u których badania podstawowe metabolizmu miedzi nie pozwalają wykluczyć lub potwierdzić chW (np. prawidłowy poziom ceruloplazminy). Badanie to polega na dożylnym podaniu izotopu miedzi Cu64 lub 67 oraz ocenie poziomu izotopu w surowicy po 24 i 48 godzinach. U osób chorych zaburzone jest wbudowywanie miedzi w ceruloplazminę – stąd miedź znakowana pozostaje w wątrobie, nie jest wbudowywana w ceruloplazminę i uwalniana do krwiobiegu. U osób zdrowych stwierdza się natomiast wysoki poziom miedzi znakowanej w surowicy (Litwin i Członkowska, 2012). Ograniczeniem stosowania tej metody jest trudna dostępność izotopu miedzi. W Polsce badanie to wykonuje się tylko w II Klinice Neurologii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w przypadkach wątpliwych.

Badanie rezonansu magnetycznego mózgu jest bardzo przydatne w diagnostyce chW, szczególnie postaci neurologicznych, u których nieprawidłowości stwierdza się prawie u 100% pacjentów. W przypadkach wątrobowych nieprawidłowości stwierdza się w około 75%, natomiast w postaci presymptomatycznej jest on w większości przypadków bez odchyień. Najczęściej zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego są hiperintensywne w sekwencji T2 (rzadziej hipointensywne – wtedy sugeruje się przyczynę tej różnicy odkładaniem żelaza, miedzi, manganu w odpowiednich strukturach) (Tarnacka i wsp., 2008).

Innymi badaniami obrazowymi o mniejszym zastosowaniu jest tomografia komputerowa mózgu oraz ultrasonografia przezczaszkowa. Tomografia jest mniej czuła w chW, w przypadkach neurologicznych stwierdzić można tu zmiany hipodensyjne w obrębie jąder podkorowych. Natomiast badanie ultrasonografii przezczaszkowej pozwala zaobserwować hiperintensywny sygnał w obrębie jąder soczewkowatych (100% przypadków u pacjentów neurologicznych) (Litwin i Członkowska, 2012).

Ze względu na obserwowany wraz z postępem techniki wzrost liczby mutacji mogących powodować chorobę, badania genetyczne nie zawsze dają jednoznaczny wynik. Znanych jest już > 500 mutacji co powoduje, że praktycznie nie ma testów komercyjnych pozwalających rutynowo wykluczyć wszystkie mutacje (Litwin i Członkowska, 2012).

## **2.8. Schorzenia towarzyszące oraz jakość życia chorych**

Objawy choroby Wilsona najczęściej pojawiają się pomiędzy 2. a 3. dekadą życia. W okresie dziecięcym przeważają objawy uszkodzenia komórki wątrobowej. U osób dorosłych pierwsze symptomy mogą mieć postać zaburzeń wątrobowych (40%) lub neurologicznych (dalsze 40%) oraz zaburzeń psychiatrycznych (15%) czy innych. Do innych początkowych objawów choroby należą: zaburzenia miesiączkowania i poronienia, zmiany kostno-stawowe, objawy dysfunkcji nerek (Tarnacka i Członkowska, 2008).

Objawy neurologiczne wynikają głównie z uszkodzenia jąder podstawy, wzgórza, pnia mózgu oraz mózdzku. Najczęściej obserwuje się:

- drżenie pozycyjne kończyn — często grubofaliste, przypominające bicie skrzydłami (*flopping--tremor*), drżenie głowy;
- objawy parkinsonowskie: zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenie spoczynkowe kończyn, bradykinezę;
- dystonię segmentarną, uogólnioną;
- inne ruchy mimowolne, takie jak atetozja, płasawica;
- zaburzenia mózdkowe (dyzartria, drżenie, ataksja kończyn, chodu);
- zaburzenia dowolnych sakadycznych ruchów gałek ocznych;
- ślinotok oraz zaburzenie połykania.

Zaburzenia mowy typu pozapiramidowego lub mózdkowego oraz ślinotok bardzo często są pierwszymi objawami choroby. Rzadko stwierdza się u pacjentów objawy uszkodzenie układu piramidowego czy padaczkę.

Wśród zaburzeń psychicznych najczęściej wymienia się: zaburzenia osobowości i zachowania (agresja, uzależnienia od różnych substancji, trudności szkolne i zawodowe), zaburzenia afektu (drażliwość, labilność emocjonalna, zaburzenia afektywne pod postacią depresji czy manii) (Litwin i Członkowska, 2012).



U 5% chorych obserwuje się zaburzenia kostno-stawowe, niewydolność nerek, spontaniczne poronienia.

## **2.9. Leczenie i jego cele**

Nieleczona choroba prowadzi do przedwczesnego zgonu, przewlekłego cierpienia, wystąpienia niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia. Wczesne rozpoznanie i leczenie w większości przypadków pozwala zapobiec uszkodzeniu narządów, gdzie gromadzona jest patologicznie miedź (Członkowska i wsp., 2005).

### **Leczenie farmakologiczne**

Celem leczenia farmakologicznego stosowanego w tej chorobie jest usunięcie nadmiaru miedzi nagromadzonej w tkankach i zapobieganie reakumulacji miedzi. Ze względu na rzadkość występowania choroby, opcje jej leczenia farmakologicznego są nieliczne. Obecnie w leczeniu pierwszego rzutu stosuje się substancje, które zostały wprowadzone do lecznictwa w latach 1950 lub nieznacznie później. Wiążą one miedź i powodują:

- jej wydalanie z moczem – są to substancje chelatujące: D-penicylamina, chlorowodorek trientyny lub
- ułatwiają jej wydalanie z kałem – są to sole cynku blokujące wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego (Tarnacka i Członkowska, 2008).

Lekiem drugiego rzutu są sole tetratiomolibdeny.

W większości przypadków leczenie jest skuteczne, u części chorych występują działania niepożądane przy stosowaniu poszczególnych leków. Często trudno określić przyczynę niepowodzeń terapeutycznych. Można przypuszczać, że istotną rolę w modyfikacji odpowiedzi na leczenie może odgrywać czynnik genetyczny (Tarnacka i Członkowska, 2008).

### **Leczenie chirurgiczne**

Metodą leczenia choroby Wilsona, biorąc pod uwagę etiologię (defekt ATPazy z ekspresją głównie w wątrobie) jest przeszczep wątroby. Jest to sposób w pewnym sensie pozwalający na „wyleczenie” z choroby Wilsona. Jednak postępowanie takie jest zarezerwowane

wyłącznie dla osób rozwijających piorunującą niewydolność wątroby oraz pacjentów z ciężką zdekompensowaną marskością wątroby nie reagującą na leczenie lekami chelatującymi (Litwin i Członkowska, 2012).

Biorąc pod uwagę tę formę leczenia należy pamiętać, że roczna przeżywalność po przeszczepie oscyluje 79-90% przypadków, a wg sumarycznych danych z Włoch w kolejnych latach wynosi 82,9% po 3 latach, 75,6% po 5 latach i 58,8% po 10 latach.

U pacjenci z objawami zarówno neuropsychiatrycznymi, jak i wątrobowymi, wykazano niższą przeżywalność w porównaniu do pacjentów z wyłącznie objawami wątrobowymi (średnie: 79 miesięcy vs. 135 miesięcy). Obecność zaburzeń neurologicznych pogarsza rokowanie. Wykonanie przeszczepu jest bardzo poważną operacją, wiąże się z koniecznością dożywotniego stosowania immunosupresji, a również jako procedura może spowodować ciężkie pogorszenie stanu neurologicznego. Natomiast sama ChW, biorąc pod uwagę możliwości regeneracji wątroby, jest chorobą dobrze rokującą przy prawidłowym leczeniu (Litwin i Członkowska, 2012).

## **2.10. Wytyczne praktyki klinicznej**

Znajomość standardów leczenia choroby Wilsona wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Poniżej przedstawiono treść wytycznych praktyki klinicznej wyszukanych przez autorów analizy. Dotychczas w Polsce nie opublikowano wytycznych dotyczących leczenia choroby Wilsona.

### **AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), 2008**

Dokument przedstawia rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia choroby Wilsona ustalone w oparciu m.in. o przegląd i analizę literatury opublikowanej w Medline, wytyczne AASLD dotyczące sposobu opracowywania i oceny wagi rekomendacji, a także doświadczenie ekspertów klinicznych zajmujących się rozpatrywana jednostką chorobową.

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. Ponadto, większość schematów i sposobów leczenia choroby zostało odkrytych i rozwiniętych w czasach, gdy nie obowiązywały tak restrykcyjne zasady dotyczące oceny substancji leczniczych jak w obecnych czasach.

W celu pełnego scharakteryzowania jakości dowodów, na podstawie których oparto rekomendacje, każda z nich oceniana jest pod kątem *klasy* (odzwierciedlającej stosunek korzyści do ryzyka) oraz *poziomu* (odzwierciedlającej siłę lub niepewność wnioskowania). Zestawienie poniżej przedstawia szczegółowe informacje na temat gradacji rekomendacji AASLD.

<b>Klasa</b>	<b>Opis</b>
<b>I</b>	Istnieje dowód i/lub ogólna zgoda, że określona procedura lub postępowanie jest korzystne, użyteczne i efektywne
<b>II</b>	Istnieje niepewny dowód i/lub rozbieżność opinii na temat użyteczności/efektywności określonej procedury lub postępowania
<b>IIa</b>	Waga dowodu/opinii jest na krzyś użyteczności/efektywności
<b>IIb</b>	Użyteczność/efektywność jest dobrze ustalona na podstawie dowodów/opinii
<b>III</b>	Istnieją dowody i/lub ogólna zgoda, że procedura/ sposób postępowania nie jest użyteczna/efektywna i w pewnych przypadkach może być szkodliwa

<b>Poziom</b>	<b>Opis</b>
<b>A</b>	Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Jedynie konsensus opinii ekspertów, opisy przypadków lub standard opieki

Wytyczne AASLD podkreślają, że pierwszym lekiem, który pacjenci mogli otrzymywać w dogodnej, doustnej postaci (wcześniej leczenie odbywało się za pomocą domięśniowego podawania BAL – British anti-Lewisite/dimerkaptopropanol) była penicylamina. Prowadzone były badania, które wykazywały odpowiedź na leczenie u pacjentów stosujących lek, jednakże nie były prowadzone badania nad jego dawkowaniem, dlatego zostało ono ustalone empirycznie. W piwszej kolejności leczeni byli pacjenci symptomatyczni, jednakże później zauważono, że leczenie pacjentów niesymptomatycznych przekłada się na znaczącą poprawę we wskaźnikach ich zapadalności i śmiertelności. Kolejno rozwijano inne technologie z myślą o pacjentach, którzy nie tolerowali penicylaminy. Takimi lekami była trientyna, a także sole cynku i tetratiomolibdenu. Obecnie, farmakologia pozostaje głównym sposobem leczenia choroby Wilsona, przeszczep wątroby jest wykonywany w przypadkach ostrej lub odpornej na leczenie postaci schorzenia.

Leczenie powinno być ustalone w zależności od objawów klinicznych, wyników laboratoryjnych lub dowodów histologicznych na agresywne zapalne uszkodzenie neurologiczne lub hepatologiczne. **Leczeniem pierwszego** rzutu pacjentów symptomatycznych lub z aktywną chorobą powinno zawierać leki chelatujące, jakkolwiek istnieją dowody, że właściwe może być również leczenie solami cynku. Największe doświadczenie jest z leczeniem D-penicylaminą, jakkolwiek coraz większą uwagę obecnie zwraca się na stosowanie trientyny jako terapii pierwszoliniowej. Dane wskazują na efektywność trientyny w leczeniu pacjentów z nieskompensowaną chorobą w postaci neurologicznej oraz wątrobowej, jednakże istotne były często pojawiające się problemy z jej dostępnością i wielu klinicystom brak jest doświadczenia z tym lekiem. Terapia polegająca na podawaniu substancji chelatujących z solami cynku ma podstawy teoretyczne w postaci zarówno blokowania pobierania miedzi, jak i ułatwianiu jego eliminacji z organizmu. Istnieją doniesienia o jednoczesnym podawaniu tych substancji, jednak konieczne są badania w celu ustalenia, czy taka terapia wykazuje przewagę nad stosowaniem chelatorów w monoterapii. Badania nad terapią solami tetratiomolibdenu, jako alternatywny chelator w leczeniu pierwszego rzutu neurologicznej postaci choroby sugerują, że lek ten może być użyteczny na tym etapie i w tym typie choroby.

Po ustąpieniu symptomów lub nieprawidłowości biochemicznych, zazwyczaj w 2-6 miesięcy po rozpoczęciu terapii, można wdrożyć podtrzymujące dawkowanie substancjami chelatującymi lub solami cynku. Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy prowadzi do nawrotu objawów i niewydolności wątroby, a w konsekwencji – do konieczności przeprowadzenia transplantacji wątroby, jako terapii ratującej życie.

Leczenie penicylaminą powinno być rozpoczęte od dawek w wysokości 250-500mg/dzień, następnie należy je zwiększać o 25mg co 4-7 dni do maksimum 1000-1500mg/dzień w 2-4 podzielonych dawkach. Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj 750-100 mg/dzień i powinna być podawana w dwóch dawkach dzielonych. Dawka u dzieci powinna wynosić 20mg/kg/dzień do maksymalnie 250 mg i powinna być podawana w dwóch do trzech dawkach dzielonych. Nawet w przypadku, gdy pacjent dobrze odpowiada na leczenie, terapia nie powinna być nigdy zakończona.

Asymptomatyczni lub presymptomatyczni pacjenci zidentyfikowani w rodzinie osoby zdiagnozowanej powinni otrzymywać substancje chelatującą, jak np. D-penicylaminę, lub sole cynku. Te ostatnie wydają się być lepsze u presymptomatycznych dzieci poniżej 3 r.ż.

W związku z powyższym, w leczeniu choroby Wilsona rekomenduje się:

1. W ramach leczenia pierwszoliniowego symptomatycznych pacjentów należy podawać substancje chelatujące (D-penicylaminę lub trientynę). Trientyna może być lepiej tolerowana (Klasa I, Poziom B).
2. Leczenie pacjentów presymptomatycznych lub w fazie podtrzymania może składać się z substancji chelatujących lub soli cynku. Trientyna może być lepiej tolerowana ((Klasa I, Poziom B).
3. Pacjenci z ostrą niewydolnością wątroby z powodu choroby Wilsona powinni niezwłocznie przejść przeszczep wątroby (Klasa I, Poziom B).
4. Pacjenci z nieskompensowaną marskością wątroby niereagujący na leczenie substancjami chelatującymi powinni być natychmiast ocenieni pod kątem możliwego przeszczepu wątroby (Klasa I, Poziom B).
5. Leczenie choroby Wilsona powinno być kontynuowane w czasie ciąży, ale zalecana jest redukcja dawki D-penicylaminy i trientyny (Klasa I, Poziom C).
6. Leczenie jest dożywotnie i nie powinno być przerywane, dopóki nie będzie przeprowadzony przeszczep wątroby (Klasa I, Poziom B).

**EASL (European Association for the study of the liver), 2012**

Wytyczne stwierdzają, że leczenie wstępne u pacjentów z objawową chorobą Wilsona powinno zawierać substancję chelatującą miedź – D-penicylaminę lub chlorowodorek trientyny. Leczenie pacjentów w bezobjawowym stadium choroby oraz chorych z objawami neurologicznymi leczonych terapią podtrzymującą może być prowadzone przy użyciu leków chelatujących lub preparatami cynku wchłaniającymi miedź z przewodu pokarmowego.

Zalecana dawka podtrzymująca D-penicylaminy wynosi 750mg/dobę – 1500 mg/dobę, podawana w 2-3 dawkach dzielonych. Skuteczność leczenia może być monitorowane poprzez pomiar wydalania miedzi w moczu.

U pacjentów z objawową chorobą wątroby powrót jej prawidłowego funkcjonowania oraz wycofanie objawów klinicznych stwierdza się przeważnie po 2-6 miesiącach leczenia D-penicylaminą. W trakcie roku terapii obserwuje się chorego pod kątem dalszej poprawy

funkcji wątroby oraz stanu klinicznego. **Przerwanie leczenia powoduje istotny postęp zaburzeń** w funkcjonowaniu wątroby oraz wystąpienie jej niewydolności w czasie 1-12 miesięcy od zaprzestania przyjmowania penicylaminy. U chorych z neurologiczną postacią ChW wycofywanie objawów jest wolniejsze. Leczenie powinno być prowadzone przez całe życie do czasu przeprowadzenia zabiegu przeszczepienia wątroby.

#### **HAS (Haute Autorite De Sante), 2006-2010**

Dokument przedstawia informacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia choroby Wilsona ustalone w oparciu m.in. o przegląd i analizę literatury opublikowanej w Medline, Embase, The Cochrane Collaboration, National Guideline Clearinghouse oraz bazie raportów HTA. Podobnie jak w przypadku wyżej opisanych rekomendacji, autorzy dokumentu HAS wskazują na brak wysokiej jakości badań nad farmakoterapią w leczeniu choroby Wilsona.

Preparaty cynku oraz substancje chelatujące miedź opisane są jako leki pierwszego rzutu. Zgodnie z autorami dokumentu, nie wykazano różnic w przeżyciu pacjentów leczonych D-penicylaminą i solami cynku. Sole cynku stosowane są zazwyczaj u chorych bezobjawowych, a chelatory – u objawowych. Rekomendowane jest finansowanie soli cynku i penicylaminy ze środków publicznych. Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy prowadzi do nawrotu objawów i niewydolności wątroby, a w konsekwencji – do konieczności przeprowadzenia transplantacji wątroby, jako terapii ratującej życie. Nawet w przypadku, gdy pacjent dobrze odpowiada na leczenie, terapia nie powinna być nigdy zakończona.

### **3. Schemat PICO – populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne**

#### **3.1. Analizowana populacja**

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej, stanowią pacjenci cierpiący na chorobę Wilsona, bez względu na wiek.

#### **3.2. Interwencja**

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cuprenil (substancja lecznicza – D-penicylamina), grupa farmakoterapeutyczna: ATC: M01C C01.

Cuprenil jest lekiem o silnym działaniu kompleksującym metale. W przypadku choroby Wilsona działanie leku polega na zmniejszeniu wchłaniania miedzi z pożywienia, usuwaniu jej z tkanek oraz tworzeniu stabilnych, rozpuszczalnych kompleksów wydalanych przez nerki w moczu. Mechanizm działania penicylaminy w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest znany. Penicylamina zmniejsza stężenie czynnika reumatoidalnego (IgM) i kompleksów immunoglobulin w surowicy i w płynie stawowym z nieznacznym zmniejszeniem całkowitego stężenia immunoglobulin w surowicy. *In vitro* penicylamina hamuje aktywność limfocytów T bez wpływu na aktywność limfocytów B. Poza tym lek jest skuteczny w ciężkiej postaci ołowicy, a także w zatruciach innymi metalami ciężkimi: żelazem, rtęcią, miedzią.

Penicylamina ma działanie przeciwurolityczne. U pacjentów z cystynurią penicylamina tworzy kompleksy z cystyną dając dwusiarczek penicylamino-cysteinowy, który jest lepiej rozpuszczalny niż cystyna i z łatwością wydalany przez nerki. W wyniku tego stężenie cystyny w moczu jest znacznie zmniejszone, co ma duże znaczenie w profilaktyce kamieni cystynowych. Podczas prawidłowego leczenia kamienie cystynowe ulegają stopniowemu rozpuszczaniu.

#### **Zagadnienia rejestracyjne**

Produkt został zarejestrowany do obrotu na terenie Polski w procedurze narodowej w dniu 04.03.1977, numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 942. R/1262 dla: Cuprenil 250mg tabletki powlekane.

## **Wskazania zarejestrowane**

- Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe)
  - Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu
  - Cystynuria
  - Zatrucie ołowiem
  - Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby

## **Dawkowanie w leczeniu choroby Wilsona**

Dorośli: 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 penicylaminy.

Dawki 2000 mg na dobę nie należy stosować dłużej niż 1 rok.

Pacjenci w podeszłym wieku: 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych. Należy tak dobrać dawkę, aby uzyskać remisję objawów choroby i utrzymać ujemny bilans miedzi.

Dzieci: Zwykle 20 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych. Minimalna dawka to 500 mg na dobę.

## **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.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprenil znajduje się w Załączniku niniejszego opracowania.

### 3.3. Komparatory

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów leczenia dla ocenianej interwencji w terapii choroby Wilsona brano pod uwagę przede wszystkim wytyczne postępowania terapeutycznego, a także stosowaną w Polsce praktykę kliniczną.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **4. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w leczeniu choroby Wilsona**

##### **4.1. Oceniana technologia medyczna w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cuprenil ani innych technologii stosowanych w leczeniu choroby Wilsona.

##### **4.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Cuprenil oraz jego komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii**

Przeszukano bazy danych następujących agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla penicylaminy lub jej komparatorów:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Nie odnaleziono jednak żadnych rekomendacji dla substancji leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Wilsona.

[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]