



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Syprine (trientine)
we wskazaniu:
choroba Wilsona

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.28.2018

Data ukończenia: 17 październik 2018 r.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NNH / NNTH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT / NNTB	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat, number of patients that need to be treated for one of them to benefit</i>)
p.o.	doustnie
PLC	placebo
PS	przeгляд systematyczny
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
s.c.	podskórnice (łac. <i>sub cutis</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana	9
4.2. Wskazanie kliniczne	9
4.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
4.4. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	15
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	18
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	18
7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	25
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
9. Kluczowe informacje i wnioski	29
10. Źródła.....	33
11. Załączniki.....	34
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pism zlecających

29.06.2018
PLD.46434.3077.2018.1.AK

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Produkt leczniczy:

- Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- choroba Wilsona

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.06.2018 r., znak PLD.46434.3077.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 06.07.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg

we wskazaniu: choroba Wilsona.

3. Problem zdrowotny

3.1. 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.

Etiologia i patogenezą

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, obydwa kryteria spełnione są przez około 50% chorych. Ze względu na bogaty i zróżnicowany obraz choroby w rekomendacjach EASL z 2012 roku zaleca się natomiast korzystanie z kryteriów ustalonych w 2001 roku, 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
- 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, trientina)
 - 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 trientina, 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.

Źródło: EASL 2012, AASLD 2008, Ferenci 2003.

3.2. Liczebność populacji

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej dla preparatu: trientine w analizowanym wskazaniu. W toku prac nad analizą uzyskano opinię 2 ekspertów: prof. Joanna Pawłowska i prof. Anna Członkowska.

Tabela 1. Podsumowanie danych otrzymanych od ekspertów klinicznych dotyczących liczebności analizowanej populacji

Wskazanie	Wiek Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska				
Choroba Wilsona	Brak możliwości oceny. Duża liczba pacjentów przez długi okres czasu może być asymptomatyczna.	Jak poprzednio.	Takie wskazania są bardzo rzadkie- w przypadku dzieci dotyczą jednego pacjenta co kilka lat.	ESPGHN 2018
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska				
Choroba Wilsona	1000	20-30	Poniżej 1%	Własna opinia

Z danych MZ otrzymanych do niniejszego zlecenia wynika, że łącznie w latach 2016-2018 wydano trzy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Syprine w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 9 opakowań. Ponadto w latach 2016-2018 wydano po jednej zgodzie na sprowadzenie produktów leczniczych Trientine dihydrochloride oraz Wilzin w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 6 i 7 opakowań. Szczegółowe dane otrzymane MZ przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Import docelowy produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy w latach 2016-2018 we wskazaniu choroba Wilsona

Wskazanie	Nazwa	Liczba zgód na sprowadzenie produktu leczniczego	Liczba sprowadzonych opakowań
Choroba Wilsona	Syprine	3	9 po 100 kapsułek
	Trientine dihydrochloride	1	6
	Wilzin	1	7

Źródło: pismo MZ, znak PLD.46434.3077.2018.1.AK

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacja dotycząca Syprine

Nazwa produktu	Syprine (trientine)
Skład jakościowy i ilościowy	Chlorowodorek trientyny to dichlorowodorek N, N'-bis (2-aminoetylo) -1,2-etanodiaminy. Jest to biały lub jasnożółty, krystaliczny, higroskopijny proszek. Jest swobodnie rozpuszczalny w wodzie, lekko rozpuszczalny w metanolu, rozpuszczalny w etanolu i nierozpuszczalny w chloroformie i eterze. Wzór empiryczny to $C_6H_{18}N_4 \cdot 2HCl$ o masie cząsteczkowej 219,2. Wzór strukturalny to: $NH_2(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2 \cdot 2HCl$ Chlorowodorek trientyny jest związkiem chelatującym do usuwania nadmiaru miedzi z organizmu. Syprine (chlorowodorek trientynowy) jest dostępny w postaci kapsułek 250 mg do podawania doustnego. Kapsułki Syprine zawierają żelatynę, tlenki żelaza, kwas stearynowy i dwutlenek tytanu jako składniki nieaktywne.
Postać farmaceutyczna	Kapsułki do podawania doustnego
Wskazania	Syprine jest wskazany w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona z nietolerancją penicylaminy.
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka Syprine wynosi 500-750 mg / dobę u dzieci i 750-1250 mg / dzień u dorosłych podawanych w podzielonych dawkach dwa, trzy lub cztery razy dziennie. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 2000 mg na dobę u dorosłych lub 1500 mg na dobę u dzieci w wieku 12 lat lub starszych. Dzienna dawka Syprine powinna być zwiększona tylko wtedy, gdy odpowiedź kliniczna nie jest odpowiednia lub stężenie wolnej miedzi w surowicy utrzymuje się powyżej 20 mcg / dl. Optymalną długotrwałą dawkę podtrzymującą należy ustalić w odstępach 6-12 miesięcy. Doświadczenie kliniczne z użyciem Syprine jest ograniczone, a alternatywne schematy dawkowania nie były dobrze scharakteryzowane; wszystkie punkty końcowe przy ustalaniu dawki pojedynczego pacjenta nie zostały dobrze zdefiniowane.
Zalecenia	Syprine i penicylaminy nie można stosować wymienne. Syprine należy stosować, gdy dalsze leczenie penicylamina nie jest możliwe z powodu braku tolerancji lub skutków ubocznych prowadzących do zagrożenia życia. W przeciwieństwie do penicylaminy, Syprine nie jest zalecany w cystynurii lub reumatoidalnym zapaleniu stawów. U 15 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że Syprine nie jest skuteczny w poprawie parametrów klinicznych lub biochemicznych po 12 tygodniach leczenia. Syprine nie jest wskazany w leczeniu marskości żółciowej.
Podmiot odpowiedzialny	Valeant Pharmaceuticals North America LLC Bridgewater, NJ 08807 USA

Źródło: <http://www.valeant.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf?ver=2017-02-21-090756-700> [dostęp: 09.10.2018r.]

4.2. Wskazanie kliniczne

Według danych zawartych na stronie producenta preparatu Syprine preparat jest stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona z nietolerancją penicylaminy.

Źródło: <http://www.valeant.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf?ver=2017-02-21-090756-700> [dostęp: 09.10.2018r.]

4.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Syprine był sprowadzany z zagranicy w latach 2016 – 2018 we wskazaniu choroba Wilsona.

Minister Zdrowia w latach 2016 – 2018 wydał 3 zgody na refundację preparatu Syprine na łączną liczbę 9 opakowań.

Źródło: pismo MZ, znak PLD.46434.3077.2018.1.AK

Produkt leczniczy Syprine (trientine) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: choroba Wilsona.

Przedmiotem oceny agencji w tym wskazaniu były Cuprenil (penicylaminum) – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013</p>	<p>W sprawie zasadności finansowania leku Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Cuprenil (D-penicylamina) jest bardzo skuteczną technologią stosowaną w chorobie Wilsona.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013</p>	<p>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)</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, 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 zniechęcenie. Taki stan zdrowia pacjenta powoduje jego trwale 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, korzyści i ryzyko podawania D-penicylaminy są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.</p>

4.4. Alternatywne technologie medyczne

Według wytycznych praktyki klinicznej istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest **ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi**, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia. Po upływie roku możliwe jest dopuszczenie do diety pewnych grup pokarmów z zawartością miedzi, wyłącznie w sytuacji gdy parametry wątrobowe pozostają w granicach normy.

Początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: **D-penicylaminę** lub **trientynę**. Wytyczne wśród związków chelatujących wymieniają również **tetratiomolibdenian amonu**, jednakże według nich pozostaje on trapią eksperymentalną i na obecną chwilę interwencja ta wymaga głębszego poznania i większej ilości badań klinicznych.

Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować **sole bądź octany cynku**.

Antyoksydanty, a w szczególności **witaminy E** może pełnić rolę leczenia wspomagającego.

Przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej wymieniano następujące terapie stosowane we wskazaniu choroba Wilsona:

- **Brewer 2006, 2008:** tetratiomolibdenian amonu, cynk;

W załączeniu do pisma Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.3077.2018.1.AK otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację alternatywnych do wnioskowanego preparatów stosowanych we wskazaniu choroba Wilsona, w tym: Trientine dihydrochloride i Wilzin.

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 2 ekspertów: prof. Joanna Pawłowska i Prof. Anna Członkowska. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Przegląd interwencji opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne (proszę o podanie nazwy handlowej)	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska						
Choroba Wilsona	Cuprenil	Brak danych	-	-	-	-
	Preparaty cynku	Brak danych	-	-	-	-
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska						
Choroba Wilsona	D-penicylamina (Cuprenil)	60%	0 odsetki mniej			Zalecana jako pierwsze leczenie gdy dominuje uszkodzenie wątroby, ale może być stosowana w postaci z dominacją neurologiczną. Stosowana jako leczenie przewlekłe
	Siarcan cynku (Zincteral)	40%	0 odsetki mniej	X		Zalecana jako pierwsze leczenie głównie w postaciach

						przedklinicznych i neurologicznych do przewlekłego leczenia po stabilizacji stanu
	Trientine hydrochloride (Syprine)	?	Przez ki ka miesiący 1-5%			Porównywalna skuteczność z wyżej wymienionymi

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię preparatu Syprine (trientine) w analizowanym wskazaniu. W toku prac Agencja otrzymała opinię od 2 ekspertów: prof. Joanna Pawłowska i prof. Anna Członkowska

Tabela 6. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Wskazanie	Istotne klinicznie punkty końcowe	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska		
Choroba Wilsona	Choroba Wilsona nieleczone jest potencjalnie chorobą śmiertelną lub kończącą się trwałym kalectwem- dlatego ustalenie skutecznej terapii ma duże znaczenie	-
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska		
Choroba Wilsona	Poprawa stanu neurologicznego, uzyskanie pełnej samodzielności Poprawa funkcji wątroby, brak wskazań do transplantacji	Odzyskiwanie utraconych funkcji np. możliwość samodzielnego jedzenia, poprawa chodu nawet przy istniejących zaburzeniach neurologicznych

Tabela 7. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Wskazanie	Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska					
Choroba Wilsona	U części pacjentów (w przypadku dzieci rzadko) występuje brak tolerancji Cuprenilu i niska skuteczności leczenia preparatami cynku.	Brak danych.	Brak danych. W Polsce lek stosowany powinien być zastowny zasadniczo z dwóch przyczyn- braku tolerancji Cuprenilu i niskiej skuteczności leczenia preparatami cynku.	Brak	Nie ma na to danych w piśmiennictwie. W Polsce lek stosowany jest zasadniczo z dwóch przyczyn- braku tolerancji Cuprenilu i niskiej skuteczności leczenia preparatami cynku. Takie wskazania są bardzo rzadkie- w przypadku dzieci dotyczą jednego pacjenta co kilka lat.
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska					
Choroba Wilsona	Cuprenil jest stosowany w Polsce od lat 70. a Zincteral od lat 80. Efekt terapeutyczny zależy głównie od zaawansowania postępu choroby w chwili rozpoznania (późna diagnoza - główną przyczyną). W niektórych rzadkich przypadkach postęp choroby jest bardzo szybki i leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy.	W chwili obecnej nie ma udowodnionych metod leczenia farmakologicznego lepszych niż stosowane obecnie w Polsce. Leczenie jest najskuteczniejsze we wczesnej fazie choroby i musi być kontynuowane przez całe życie. Niepowodzenia terapeutyczne wynikają głównie z późnej diagnozy	Skuteczność terapeutyczna Syprine jest porównywalna z Cuprenilem. W przypadkach braku skuteczności przy leczeniu Cuprenilem można zastosować tylko tytułem próby Syprine. Próby takie podejmowałam wielokrotnie na przestrzeni ostatnich 30 lat,	Brak doświadczenia klinicznego może doprowadzić do niepotrzebnego stosowania trientiny, bez rzeczywistych korzyści/.	Leczenie można rozważyć jedynie u chorych, u których przy początkowym leczeniu D-Penicylaminą (do roku) wystąpią poważne objawy niepożądane (np. toczzeń, uszkodzenie nerek, zmiany skórne), a leczenie Zincteralen nie przynosi efektu.

	<p>W przypadkach wątrobowych alternatywą jest przeszczep wątroby. W przypadkach neurologicznych zmiana leku. Rzadko zarówno przy leczeniu Cuprenilem czy Zincteralem występują objawy niepożądane wymagające zmiany leku.</p>	<p>choroby i przerwania leczenia. Poprawę w diagnostyce i leczeniu można uzyskać poprzez stworzenie ośrodków referencyjnych obejmujących opieką chorych dzieci, dorosłych z postacią wątrobową choroby i dorosłych z postacią neurologiczną choroby. Mimo wielokrotnego składania wniosków do NFZ i MZ postulat nie jest realizowany.</p>	<p>bez obserwowania pozytywnego efektu. W przypadku objawów niepożądanych alternatywą jest leczenie Zicteralem. Lek ten zarówno w terapii początkowej jak i podtrzymującej jest wysoce skuteczny, w stopniu zbliżonym do Cuprenilu. Brak jest porównawczych badań, kontrolowanych skuteczności terapeutycznej D-penicylaminy, - soli cynku czy trientiny (czyli Cuprenilu Zincteralu-Sypriny), Zalecenia terapeutyczne oparte są na badaniach obserwacyjnych i opiniach ekspertów.</p>	<p>Można w tej sytuacji rozważyć podanie trientiny przez kilka miesięcy (maksymalnie 6). Jeżeli nie nastąpi poprawa odstąpić od leczenia i powrócić do leczenia Zincteralem. Należy w przypadkach zaburzeń neurologicznych ocenić stopień zaawansowania zmian dokładnym badaniem neurologicznym z uwzględnieniem obrazu rezonansu magnetycznego głowy. W przypadku zaawansowania zmian nie można spodziewać się poprawy. W przypadkach wątrobowych po kilku miesiącach leczenia trientyną do leczenia podtrzymującego wystarcza</p>
--	---	---	--	---

Tabela 8. Opinie ekspertów dotyczące zasadności finansowania analizowanych technologii we wskazaniu choroby Wilsona

Ekspert	Powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie powinna być finansowana ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska	<p>Jest to lek z wyboru w wielu krajach europejskich (np. Austria i Niemcy) i w USA. W Polsce nie został zarejestrowany, co można wiązać ograniczonym zainteresowaniem producenta leku w przypadku braku refundacji. W Polsce lek stosowany jest zasadniczo z dwóch przyczyn- braku tolerancji Cuprenilu i niskiej skuteczności leczenia preparatami cynku. Takie wskazania są bardzo rzadkie- w przypadku dzieci dotyczą jednego pacjenta co kilka lat.</p>	-
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska	<p>Leczenie można rozważyć jedynie u chorych, u których przy początkowym leczeniu D-Penicylaminą (do roku) wystąpią poważne objawy niepożądane (np. tocznia, uszkodzenie nerek, zmiany skórne), a leczenie Zincteralem nie przynosi efektu.</p>	<p>Bez upewnienia się, że leczenie dostępne obecnie w kraju jest rzeczywiście obciążone objawami niepożądanymi i nieskuteczne. Musi być przeprowadzona próba leczenia Cuprenilem i Zicteralem. Każdy przypadek musi być rozpatrzony indywidualnie, najlepiej opatrzonej opinią dwóch niezależnych ekspertów zajmujących się chorobą Wilsona</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- British Inherited Metabolic Disease Group, BIMDG (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
- New England Consortium of Metabolic Programs, NECMP (<http://newenglandconsortium.org/>);
- Southeast Regional Genetics Network, SERN (<http://southeastgenetics.org/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.10.2018 r. Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami cierpiącymi na chorobę Wilsona [ESPGHAN 2018 (Europa); EASL 2012 (Europa); AASLD 2008 (USA)].

Według wytycznych praktyki klinicznej istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest **ograniczenie spożycia żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi**, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia. Po upływie roku możliwe jest dopuszczenie do diety pewnych grup pokarmów z zawartością miedzi, wyłącznie w sytuacji gdy parametry wątrobowe pozostają w granicach normy.

Początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: **D-penicylaminę** lub **trientynę**. Wytyczne wśród związków chelatujących wymieniają również **tetratiomolibdenian amonu**, jednakże według nich pozostaje on trapią eksperymentalną i na obecną chwilę interwencja ta wymaga głębszego poznania i większej ilości badań klinicznych.

Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować **sole bądź octany cynku**.

Antyoksydanty, a w szczególności **witamina E** może pełnić rolę leczenia wspomagającego.

Przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American Association for the Study of Liver Diseases 2008 Updated 2009	Początkowe leczenie pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę . Trientina 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). Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu u chorych bezobjawowych oraz tych będących w trakcie terapii podtrzymującej. 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). Antyoksydanty, a w szczególności witamina E może pełnić rolę leczenia wspomagającego. Poprzez dodanie witaminy E do schematu leczenia. Czasami zgłaszano złagodzenie objawów jednak nie przeprowadzono żadnych badań w tej tematyce.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Tetratiomol bdenian amonu pozostaje trapią eksperymentalną w Stanach Zjednoczonych Ameryki i nie jest dostępny na rynku. Na obecną chwilę interwencja ta wymaga głębszego poznania i większej ilości badań klinicznych.</p> <p>Przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona.</p>
Europa	<p>European Association for the Study of Liver 2012</p>	<p>W początkowym leczeniu pacjentów z objawami choroby Wilsona należy stosować środek chelatujący: D-penicylaminę a bo 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).</p> <p>Tetratiomol bdenian amonu pozostaje trapią eksperymentalną i nie jest dostępny na rynku. Na obecną chwilę interwencja ta wymaga lepszego poznania i większej ilości badań klinicznych.</p> <p>Innymi metodami leczenia Choroby Wilsona jest stosowanie takich związków jak: witamina E , 4-fenylomaślan i kurkumina oraz amitriptylina.</p> <p>Antyoksydanty, a w szczególności witamina E może pełnić rolę leczenia wspomagającego. Poprzez dodanie witaminy E do schematu leczenia czasami zgłaszano złagodzenie objawów jednak nie przeprowadzono żadnych badań w tej tematyce.</p> <p>Badania na zwierzętach wskazują istotną rolę amitriptyliny w leczeniu nieuchronnej niewydolności wątroby w chorobie Wilsona, jednakże jak dotąd nie przeprowadzono żadnych badań na ludziach z zastosowaniem tej substancji.</p> <p>Leczenie in vitro z wykorzystaniem farmakologicznym 4-fenylomaślanu i kurkuminy mogą umożliwić nowe strategie w leczeniu choroby Wilsona, jednak brak jest badań klinicznych z wykorzystaniem grupy pacjentów z chorobą Wilsona.</p> <p>Przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek Choroby Wilsona.</p>
Europa	<p>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2018</p>	<p>Zalecane jest ograniczenie spożycia żywności bogatej w miedź do momentu remisji objawów oraz ustabilizowania się enzymów wątrobowych u dzieci leczonych przy pomocy środków chelatujących miedź. [Grade 2C (80%)].</p> <p>Dzieci z niewyrównaną marskością wątroby powinny być leczone przy pomocy środków chelatujących lub soli cynku w połączeniu ze środkami chelatującymi, które mogą wykluczyć konieczność przeszczepu wątroby [Grade 2B (96%)].</p> <p>Z uwagi na ich bezpieczeństwo sole cynku, choć bardziej preferowane są jego octany, mogą być stosowane u dzieci przed wystąpieniem objawów. Ta sama interwencja może zostać zastosowana jako terapia podtrzymująca po procesie detoksykacji organizmu z miedzi wraz z chelatorami tak długo jak poziom transaminaz w surowicy pozostaje w normie. [Grade 2C (96%)].</p> <p>W przypadku dzieci z oznakami ciężkiej choroby wątroby, takiej jak marskość czy oznakami odbiegającymi od normy wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego, zaleca się leczenie przy pomocy środków chaletujących [Grade 2B (96%)].</p> <p>Dzieci z ostrą niewydolnością wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby powinny zostać skierowane do pediatrycznych ośrodków transplantacji wątroby. [Grade 1A (100%)]</p> <p>Z uwagi na fakt, że przeszczep wątroby koryguje wady enzymatyczne, stosowanie środków chelatujących lub cynku nie jest dłużej konieczne [Grade 1A (96%)]</p>

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Syprine (trientine) w leczeniu choroby Wilsona, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.07.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Syprine, trientine. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. stosowania leku Syprine (trientine) w leczeniu choroby Wilsona.

Natomiast na stronie PHARMAC odnaleziono informacje, że lek trientine dihydrochloride kap. 300 mg znajduje się na liście leków szpitalnych w Nowej Zelandii, finansowanych ze środków publicznych <https://pharmac.govt.nz/2018/02/28/HMLPubl.pdf> (dostęp 11.10.2018).

Na stronie CADTH odnaleziono informację iż przeprowadzono skrócony raport nt. oceny trientyny w chorobie Wilsona. Autorzy raportu odnaleźli jeden przegląd systematyczny i trzy badania non-RCT dotyczące skuteczność klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trientyny w leczeniu choroby Wilsona. Brak informacji nt. efektywności kosztowej leku. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2014/RA0660%20Trientine%20Final.pdf> (dostęp 11.10.2018).

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego trientine we wskazaniu choroby Wilsona, w dniu 10 października 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Zastosowano kwerendy dotyczące jednostki chorobowej i typu badania. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka. Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> chorobę Wilsona 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Syprine (trientine)	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane badania pogładowe i przeglądowe niesystematyczne. serie przypadków i opisy przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 badania spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym:

- Weiss 2013** – badanie retrospektywne, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo stosowania chelatorów (D-penicylaminy i trientyny) u pacjentów z chorobą Wilsona.
- Brewer 2008** - randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tetratiomolibdenianu amonu i trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona.
- Taylor 2008** – analiza doświadczenia ośrodka z leczeniem trientyną jako terapii chelatującej oraz dokonanie krytycznego przeglądu literatury dotyczącej stosowania trientyny u pacjentów z chorobą Wilsona i porównanie z własnym doświadczeniem.
- Brewer 2006** – randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tetratiomolibdenianu amonu i trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona.

Poniżej przedstawiono wyniki badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej opisanych w Tabeli 11.

Tabela 11. Opis badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Weiss 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Sponsorowane z gratu Dietmar	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chelatorów (D-penicylaminy i trientyny) u pacjentów z chorobą Wilsona.	Do badania włączono 380 pacjentów z chorobą Wilsona z ośrodków w Niemczech i Austrii oraz 25 pacjentów z rejestru EUROWILSON.	<ul style="list-style-type: none"> Wpływ leczenia na układ neurologiczny Objawy ze strony wątroby

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hopp Foundation i z grantu z Young Investigator z Akademi Medycznej z Heidelberga oraz z grantu organizacji pacjenckiej German Wilson disease	Badanie retrospektywne. Okres obserwacji: 6, 12, 24, 36 i 48 mies. od rozpoczęcia leczenia.	Kryterium wyłączenia: pacjenci przyjmujący cynk lub terapię skojarzoną cynk i chelator.	<ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia Pomiar czynności wątroby były oparte na objawach klinicznych, przebiegu enzymów wątrobowych i testach czynności wątroby.
Brewer 2008 (Badanie było kontynuacją badania Brewer 2006) <u>Źródło finansowania:</u> US Food and Drug Administration's Orphan Products Office, General Clinical Research Center of the University of Michigan Hospitals National Institutes of Health	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tetratiomolibdenianu amonu w porównaniu do trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona. Randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednego z dwóch ramion. W pierwszym ramieniu pacjenci otrzymywali TM 20 mg trzy razy dziennie wraz z posiłkami i 20 mg trzy razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni. W drugim ramieniu pacjenci otrzymywali 500 mg chlorowodoru trientynowego dwa razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni. Pacjenci w obu ramionach otrzymywali 50 mg cynku dwa razy dziennie pomiędzy posiłkami. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani przez 8 tygodni badania. Po 8-tygodniowej hospitalizacji pacjenci byli wypisywani ze szpitala i kontynuowali leczenia podtrzymujące cynkiem. Raz w roku przez 3 lata był badany ich stan neurologiczny i mowa.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Wilsona z objawami zaburzeń ruchowych przypisywane chorobie Wilsona. Większość pacjentów włączonych do badania to pacjenci nowo zdiagnozowani, ale kilku z pacjentów otrzymało uprzednio leczenie penicylamina, jednakże zakończyli terapię co najmniej rok przed włączeniem do badania i wystąpiły u nich ponownie objawy neurologiczne. <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni dłużej niż 28 dni penicyliną lub trientyną. 	<u>I rzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> Pogorszenie się stanu neurologicznego i zdolności mowy <u>II rzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> półilościowe wyniki w zakresie objawów neurologicznych i zdolności mowy w okresie obserwacji; związek wyników podstawowych w testach neurologicznych i zdolności mowy w porównaniu do pogorszenia się stanu neurologicznego pacjenta zgon; stężenie miedzi w moczu i osoczu; działania niepożądane związane z niedokrwistością / leukopenią lub zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
Taylor 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Odnaleziono informację, iż praca została wykonana w imieniu EuroWilson Consortium	Cel: Analiza doświadczenia ośrodka z leczeniem trientyną jako terapii chelatującej oraz dokonanie krytycznego przeglądu literatury dotyczącej stosowania trientyny u pacjentów z chorobą Wilsona i porównanie z własnym doświadczeniem. Przeanalizowano dokumentację medyczną 96 dzieci z 78 rodzin, u których zdiagnozowano chorobę Wilsona w ośrodku w latach 1981-2006, dane poddano przeglądowi retrospektywnemu.	Rozpoznanie choroby Wilsona było oparte na obecności choroby wątroby i co najmniej dwóch z następujących kryteriów, wykluczono inne przyczyny choroby wątroby: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pozytywna historia rodzinna; 2. Niska ceruloplazmina w surowicy (<0,2 g / l); 3. Podwyższony poziom miedzi w wątrobie (> 250 µg / g suchej masy); 4. Obecność pierścieni Kaysera-Fleischera; 5. Podwyższony wyjściowy poziom 24-godzinne wydalania miedzi z moczem [>1,6 µmol (100 µg)/24 h]; 6. Podwyższone 24-godzinne wydalanie miedzi z moczem po podaniu dwóch dawek 500 mg penicylaminy (>25 µmol/l lub 1600 µg/l) 7. Ujemny odczyn Coombsa 	Ocena skuteczności leczenia opierała się na normalizacji badań czynności wątroby i ustaniu objawów.
Brewer 2006 <u>Źródło finansowania:</u>	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tetratiomolibdenianu amonu i	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Wilsona z objawami 	<u>Punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> Funkcję neurologiczną oceniano za pomocą półilościowych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
US Food and Drug Administration's Orphan Products Office, General Clinical Research Center of the University of Michigan Hospitals National Institutes of Health	trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona Randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie. W badaniu brało udział 48 pacjentów z chorobą Wilsona. Pacjenci otrzymywali <ul style="list-style-type: none"> 500 mg chlorowodoru trientyny 2 razy dziennie lub 20 mg tetratiomolibdenianu (TM) 3 razy dziennie z posiłkami i 20 mg 3 razy dziennie między posiłkami przez 8 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali 50 mg cynku 2 razy dziennie. Pacjenci byli hospitalizowani przez 8 tygodni, a ich stan neurologiczny i mowa oceniano co tydzień po przyjęciu 50 mg cynku. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci przyjmowali cynk 3 razy dziennie. Raz w roku przez 3 lata oceniano stan neurologiczny i mowę.	zaburzeń ruchowych przypisywane chorobie Wilsona. <ul style="list-style-type: none"> Leczenie penicylaminą lub trientyną nie dłużej niż 4 tygodnie <u>Kryteria wykluczenia</u> leczenie dłuższe niż 4 tygodnie penicylaminą lub trientyną,	neurologicznych i ocenie zdolności mowy. Za dowód istotnego pogorszenia neurologicznego przyjęto potencjalny wzrost o 5 punktów (skala, 0-38) w jakościowej ocenie objawów neurologicznych lub powtarzalny wzrost o 3 punkty (skala, 0-7) w ocenie zdolności mowy. Profil bezpieczeństwa leku oceniano na podstawie liczby komórek krwi i pomiarów biochemicznych.

SKUTECZNOŚĆ

Weiss 2013

Poprawę stanu zdrowia zaobserwowano u 185 z 204 (90,7%) pacjentów stosujących D-penicylaminę (DPA) i 25 z 27 (92,6%) pacjentów stosujących trientynę – jako terapię pierwszego rzutu

Podawanie chelatorów w terapii drugiej linii, powodowało mniejszą poprawę stanu zdrowia, jednakże nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DPA a terapią trientynową. U 15 z 204 (7,4%) pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby stosujących DPA w pierwszej linii leczenia obserwowano stabilność choroby (stabilność parametrów wątrobowych), w porównaniu z 2 z 27 (7,4%) pacjentami otrzymującymi trientynę. Stabilna choroba (u pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby) w trakcie leczenia drugiego rzutu dotyczyła 4 z 16 (25%) pacjentów stosujących DPA i 10 z 45 (22,2%) pacjentów leczonych trientyną. Pogorszenie czynności wątroby lub progresję przewlekłej choroby wątroby w trakcie pierwszego lub drugiego rzutu terapii zanotowano u 4 z 204 pacjentów leczonych DPA (jako terapię pierwszego rzutu) i 4 z 45 osób leczonych trientyną (jako terapię drugiej linii); p=NS.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości poprawy stanu zdrowia pomiędzy DPA i trientyną u pacjentów z objawowymi neurologicznymi – [DPA: 77/114 (67,5%) vs. trientyna 11/ 20 (55%)] – terapia pierwszej linii; [DPA: 3/13 (23,1%) vs. trientyna 26/ 51 (51%)] – terapia drugiej linii. W terapii drugiego rzutu pogorszenie neurologiczne dotyczyło: [DPA: 1/13 (7,3%) vs. trientyna: 8/ 51 (15,7%)] pacjentów stosujących poszczególne terapie. U pacjentów z objawami neurologicznymi, istotnie wyższy wskaźnik pogorszenia neurologicznego odnotowano w przypadku leczenia pierwszego rzutu z udziałem trientyny (4/20; 20%) w porównaniu z DPA (6/ 114, 5,3%) (p<0,042).

W 48 mies. po zastosowanym leczeniu z udziałem czynnika chelatującego, pogorszenie stanu zdrowia ze strony narządu wątroby stwierdzono u 4/333 pacjentów.

Poprawę czynności wątroby obserwowano u ponad 90%, a poprawę neurologiczną u ponad 55% pacjentów wcześniej nieleczonych, przy braku istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi terapiami.

Pogorszenie neurologiczne obserwowano rzadziej u pacjentów otrzymujących D-penicylaminę (6 z 295) w porównaniu do pacjentów otrzymujących trientynę (4 z 38; P <0,018) w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 12. Przyczyny przerwania lub zmiany terapii

Przyczyna przerwania leczenia	Liczba pacjentów przerywających leczenie		p
	DPA	Trientyna	
OLT	9	3	0,360
Zdarzenia nieporządane	94	10	0,039

Przyczyna przerwania leczenia	Liczba pacjentów przerywających leczenie		p
	DPA	Trientina	
ciąża	4	0	0,402
Prośba pacjenta	12	5	0,39
inne	23	18	0,001
razem	142	36	0,36

OLT- ortotopowy przeszczep wątroby

Tabela 13. Szczegółowe wyniki leczenia

	DPA (n = 326)	Trientina (n = 141)
brak zmian		
ze strony neurologicznej	40/326 (12.3%)	22/141 (15.6%)
ze strony wątroby	19/326 (5.8%)	12/141 (8.5%)
poprawa do częściowo prawidłowego stanu		
ze strony neurologicznej	58/326 (17.9%)	33/141 (23.4%)
ze strony wątroby	58/326 (17.8%)	27/141 (19.1%)
poprawa do prawidłowego stanu		
ze strony neurologicznej	22/326 (6.7%)	4/141 (2.8%)
ze strony wątroby	139/326 (42.6%)	29/141 (20.6%)
bezobjawowy w czasie trwania badania		
ze strony neurologicznej	199/326 (61%)	70/141 (49.6%)
ze strony wątroby	106/326 (32.5%)	69/141 (48.9%)
pogorszenie		
ze strony neurologicznej	7/326 (2.1%)	12/141 (8.5%)
ze strony wątroby	4/326 (1.2%)	4/141 (2.8%)

Wszystkie 515 wyników leczenia uzyskanych po zakończeniu okresu obserwacji trwającego do 48 miesięcy.

Wnioski

Środki chelatujące są skutecznymi terapiami dla większości pacjentów z chorobą Wilsona; D-penicylamina i trientina dają porównywalne wyniki, chociaż D-penicylamina miała wyższy wskaźnik częstości zdarzeń niepożądanych. Niewielu pacjentów otrzymujących chelatację miało pogorszenie neurologiczne, które występowało częściej u pacjentów otrzymujących trientinę.

Brewer 2008

W publikacji opisano randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie. Badanie było kontynuacją badania Brewer 2006.

W przypadku trientyny znacznie częściej występowało pogorszenie objawów neurologicznych niż w przypadku TM. U obu grupach ocena zdolności mowy nie osiągnęła kryteriów pogorszenia, ale zauważalne było co najmniej nieznaczne pogorszenie zdolności mowy u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych. W przypadku II rzędowych punktów końcowych wykazano stałą tendencję w zakresie objawów neurologicznych i zdolności mowy w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. Brak było istotnie statystycznych różnic między ramionami TM, a pacjentami otrzymującymi trientinę.

Zdolność mowy pacjentów którzy doświadczyli pogorszenia objawów neurologicznych wynosiła średnio 4,6 pkt. podczas gdy zdolność mowy pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych zostało ocenione średnio na 3,3 pkt. (niższy wynik oznacza poprawę). Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,04$). Dane te sugerują, że wysoki wynik zdolności mowy może wskazywać na możliwość wystąpienia pogorszenia objawów ze strony układu neurologicznego.

Odnotowano 4 zgony w ramieniu trientyny oraz 2 w ramieniu TM. Częstość zgonów nie różniła się istotnie. W grupie 7 pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych, odnotowano 4 zgony. Natomiast w grupie 41 pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych odnotowano 2 zgony ($p < 0,01$). Pogorszenie objawów ze strony układu neurologicznego prognozowało mniejsze szanse przeżycia. W obu ramionach po 1 roku leczenia cynkiem odnotowano niższe wartości stężenia miedzi w moczu i osoczu.

Ponadto odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między TM a trientyną. Oba leki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Tabela 14. Półilościowe wskaźniki neurologiczne i zdolność mowy w czasie trwania terapii podtrzymującej

	TM		TRIENTINE	
	średnia	SD	średnia	SD
Objawy neurologiczne				
Wstępny wynik	6,3	3,4	7,1	5,4
1 rok	3,5	5,4	5,5	5,0
2 rok	2,4	1,5	2,9	3,8
3 rok	1,4	1,7	4,4	5,6
mowa				
Wstępny wynik	3,1	1,5	3,5	1,6
1 rok	2,5	2,0	3,1	2,1
2 rok	2,4	1,5	2,4	1,9
3 rok	1,7	1,4	2,1	1,7

Wnioski

Terapia TM jest lepszym wyborem aniżeli terapia trientyną w przypadku terapii wstępnej dla pacjentów z chorobą Wilsona.

Taylor 2008

Spośród przeanalizowanej dokumentacji 96 pacjentów pediatrycznych u 16 (17%), z czego 11 (69%) było płci męskiej, stwierdzono otrzymywanie trientyny: u trzech pacjentów jako leczenie podstawowe od momentu rozpoznania i u 13, które przeszły z terapii penicylamina na terapię trientyną. Leczenie trientyną rozpoczęto od dawki 0,6 g na dobę (<12 lat) lub 1,2 g na dobę (> 12 lat), zwiększając ją do odpowiednio 1,5 lub 2,4 g na dobę, jeśli objawy choroby utrzymywały się.

Mediana czasu do przejścia na terapię trientyną wynosiła 0,84 roku (zakres: 1 dzień -18,8 lat) od rozpoczęcia leczenia penicylamina. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,43 (zakres: 0,78-8,6 roku). Wszystkie dzieci, które otrzymały wstępne leczenie trientyną, nadal ją otrzymują.

Wyniki poziomu miedzi w moczu lub miedzi wątrobowej nie były dostępne, a zatem skuteczność trientyny jako terapii chelatującej oceniano na podstawie normalizacji czynności wątroby i braku objawów. Funkcja wątroby uległa normalizacji u większości dzieci, choroba była bezobjawowa z wyjątkiem symptomów związanych z wątrobą (ang. hepatic-only presentation). Jednak trientyna nie łagodziła objawów u dzieci, którym towarzyszyły neurologiczne lub psychiatryczne objawy choroby Wilsona. Tylko jedno dziecko wymagało transplantacji wątroby z powodu postępującej choroby wątroby, prawdopodobnie z powodu nieprzestrzegania zaleceń dot. leczenia.

Wnioski

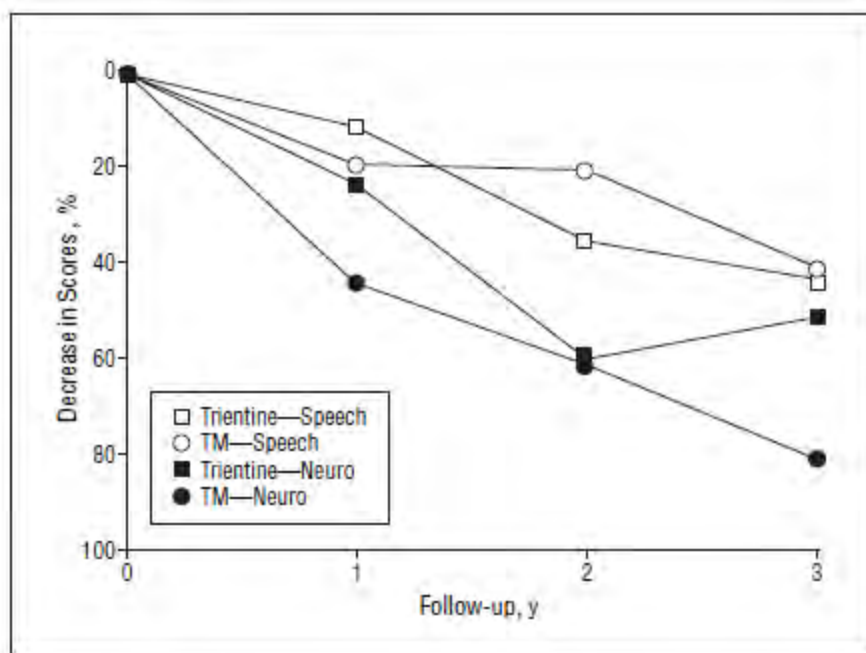
Zgodnie z wcześniej opublikowanymi raportami na temat stosowania trientyny u pacjentów z chorobą Wilsona, obecne badania pokazują, że trientyna jest głównie stosowana jako terapia drugiego rzutu, gdy występują poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem penicylaminy. Wydaje się jednak, że trientyna jest tak samo skuteczna jak penicylamina, a odnalezione badania (przeprowadzone na małych liczebnie populacjach) wskazują na podobny profil skutków ubocznych.

Brewer 2006

U 6 z 23 pacjentów w ramieniu trientyny i 1 z 25 pacjentów w ramieniu tetratiomolibdenianu amonu nastąpiło pogorszenie neurologiczne ($p < 0,05$). Spośród 6 pacjentów leczonych trientyną, u których nastąpiło pogorszenie neurologiczne 3 zmarło. Spośród pozostałych 17 pacjentów, u których pogorszenie nie wystąpiło, zmarł 1 pacjent. U dwóch z 3 pacjentów leczonych trientyną, pogorszenie neurologiczne spowodowało ciężkie, trwałe upośledzenie neurologiczne. U 1 pacjenta leczonego trientyną, który miał pogorszenie neurologiczne, nastąpiła poprawa.

U żadnego z pacjentów w obu ramionach nie zanotowano istotnie znaczącego pogorszenia zdolności mowy, jednakże 5 z 7 pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie objawów neurologicznych, wykazało także pewne pogorszenie zdolności mowy.

U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie długotrwałe wyleczenie neurologiczne było pomyślne. W ciągu 3 lat dalszej terapii pacjenci początkowo leczeni TM odzyskiwali średnio 81% swojej funkcji neurologicznej, a pacjenci leczeni trientyną: 51%. Wykazano, że niższa wartość dla ramienia trientyny po 3 latach jest prawdopodobnie artefaktem, ponieważ w przeciągu 2 lat terapii zarówno pacjenci otrzymujący TM jak i trientynę odzyskiwali średnio 60% funkcji neurologicznych. Odnotowano także poprawę zdolności mowy u pacjentów, ale nie w takim samym stopniu jak regeneracja funkcji neurologicznych.



Rys.1. Poprawa wskaźników neurologicznych (neuro) i zdolności mowy (speech) podczas obserwacji u pacjentów leczonych tetratiomolibdianem (TM) i trientyną

Wnioski

W badaniu wykazano, że zastosowanie trientyny jako terapii początkowej u pacjentów z objawami neurologicznymi choroby Wilsona związane jest z 26% ryzykiem (6 z 23 pacjentów) pogorszenia neurologicznego. Zastosowanie tetratiomolibdianu związane było z 4,0% ryzykiem (1 z 25 pacjentów). Różnica w ryzyku między trientyną a TM była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Badanie to sugeruje, że pogorszenie stanu neurologicznego podczas wstępnego leczenia trientyną jest złym znakiem prognostycznym.

Wykazano, że TM, podawany z cynkiem, jest preferowanym sposobem leczenia w stosunku do penicillaminy i trientyny. Bezpośrednie porównanie TM i cynku nie zostało wykonane. Przy obecnym schemacie dawkowania TM pacjenci powinni być poddawani obserwacji co tydzień, w szczególności począwszy od 3 tygodnia, zwłaszcza w przypadku wystąpienia anemii i / lub leukopenii bądź podwyższonych aktywności aminotransferaz.

Trientyna była dobrze tolerowana. U 1 pacjenta rozwinęła się niedokrwistość / leukopenia, w porównaniu do TM gdzie u 12% pacjentów stwierdzono niedokrwistości i (lub) leukopenię (3 z 25 pacjentów) i u około 16% zwiększyła się aktywność aminotransferaz (4 z 25 pacjentów). Problemy te były łatwo rozwiązywane przez zmniejszenie dawki leku i / lub tymczasowe wstrzymanie przyjmowania leku.

BEZPIECZEŃSTWO

Weiss 2013

W analizowanym okresie obserwacji 12 pacjentów przeszło transplantację wątroby z powodu niewydolności wątroby (9/326 w grupie DPA, 3/141 w grupie trientyny, $p = NS$). Przerwanie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było częstsze u pacjentów leczonych DPA 94/326 (28,8%), w porównaniu z grupą leczoną trientyną 10/141 (7,1%) ($p = 0,039$).

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

	DPA (n =326)	Trientine (n =141)
Śmierć związana z zdarzeniami niepożądanymi	0	0
Liczba przerwanych terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	94 (28.8%)	10 (7.1%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		
Zespół „Sicca”	7 (2.1%)	
Zmęczenie	3 (0.9%)	
Świąd	2 (0.6%)	1 (0.7%)
Dolegliwości żołądkowe (nudności, ból żołądka)	8 (2.5%)	2 (1.4%)
Ból stawów	29 (8.9%)	4 (2.8%)
Bóle mięśniowe	7 (2.1%)	1 (0.7%)
Nefropatia	3 (0.9%)	1 (0.7%)
Albuminuria / białkomocz	20 (6.1%)	
Hematuria	2 (0.6%)	
Zespół nerczycowy	4 (1.2%)	
zwyrodnienie tkanki sprężystej	9 (2.8%)	
Leukopenia	6 (1.8%)	1 (0.7%)
Wzrost przeciwciał ANA	22 (6.7%)	1 (0.7%)
Rumień	11 (3.4%)	1 (0.7%)
Łysienie	1 (0.3%)	
Toczeń rumieniowaty	3 (0.9%)	1 (0.7%)
Hirsutyzm	1 (0.3%)	1 (0.7%)
Rozwój objawów psychicznych	5 (1.5%)	
Zapalenie nerwu wzrokowego	1 (0.3%)	
Polineuropatia	6 (1.8%)	
Inne	16 (4.9%)	4 (2.8%)

ANA-przeciwciała przeciwjądrowe

Brewer 2008

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego pacjenta z ramienia trientyny i u 7 pacjentów z ramienia TM. U 4 pacjentów w ramieniu TM wystąpiło podwyższone stężenie aktywności aminotransferaz. Również u 4 pacjentów wystąpiła niedokrwistość i / lub leukopenia – 3 z nich znajdowała się w ramieniu TM i 1 w ramieniu trientyny.

W trakcie trwania badania odnotowano 4 zgony w ramieniu trientyny (u 3 odnotowano początkowe pogorszenie ze strony układu neurologicznego) oraz 2 zgony w ramieniu TM. U pacjentów, którzy nie doświadczyli pogorszenia ze strony układu neurologicznego nie odnotowano zgonów.

Ogółem u 7 z 25 pacjentów z ramienia TM odnotowano działania niepożądane. Natomiast w grupie trientyny działania niepożądane odnotowano u jednego z 23 pacjentów ($p < 0,03$). Na tej podstawie autorzy wnioskują, że terapia TM ma więcej skutków ubocznych aniżeli terapia trientyną w przypadku dawek zastosowanych w badaniu i 8 tygodniowej obserwacji.

Taylor 2008

Leczenie trientyną zostało przerwane u trojga dzieci. U jednego pacjenta rozwinęła się alergiczna wysypka i rozpoczął on terapię cynkiem, po 5,1 latach monoterapii cynkiem, powtórzenie biopsji wątroby wykazało zwiększenie stężenia miedzi w wątrobie (295 $\mu\text{g} / \text{g}$ suchej masy) i trwające uszkodzenie wątroby; dlatego też leczenie trientyną zostało wznowione i była dobrze tolerowana. Rok później poziom miedzi w wątrobow został zredukowany do 107 $\mu\text{g} / \text{g}$ suchej masy. Drugie dziecko zostało poddane z powrotem terapią penicylaminą 3,9 roku po rozpoczęciu leczenia trientyną z powodu niskiego wydzielenia miedzi. Trzeci pacjent miał utrzymującą

się nieprawidłową czynność wątroby i wymagał transplantacji wątroby w wieku dorosłym 8,2 roku po postawieniu diagnozy. Było to spowodowane postępującą chorobą wątroby prowadzącą do dekompensacji, nawet podczas terapii chelatowej, prawdopodobnie w wyniku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

Brewer 2006

Trzech pacjentów otrzymujących tetratiomolibdenian doświadczyło efektów ubocznych terapii i rozwinęła się u nich anemia i / lub leukopenia, a u 4 pacjentów zanotowano zwiększoną aktywności aminotransferaz. Trientina była dobrze tolerowana. U jednego pacjenta otrzymującego trientynę rozwinęła się niedokrwistość. Podczas trwania badania odnotowano 4 zgony w grupie trientyny, trzech pacjentów doświadczyło pogorszenia objawów z zakresu układu neurologicznego (w celu obniżenia częstości objawów neurologicznych zmniejszono dawki leku i / lub tymczasowo wstrzymywano przyjmowanie leku.

Inne badania

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 2 badania będące w toku realizacji (NCT01472874, NCT01874028-A).

NCT01472874-Single Daily Dosage of Trientine for Maintenance Treatment for Wilson Disease

Otwarte, jednoramienne badanie. Cel badania: wykazanie, iż pojedyncze dawki trientyny przyjmowane codzienne są tak samo skuteczne bądź skuteczniejsze w porównaniu do obecnej terapii podtrzymującej u pacjentów z chorobą Wilsona, którzy są bezobjawowi lub którzy byli skutecznie leczeni i są w fazie leczenia podtrzymującego.

Pacjenci przyjmują trientynę w dawce ~ 15 mg / kg czyli około 250 lub 300 mg w pojedynczej dziennej dawce. Cała dzienna dawka zostanie przyjęta natychmiast przed posiłkiem. Czas trwania badania -1 rok.

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania jest wykazanie równoważności z wcześniejszą terapią pacjenta. Drugorzędowe punkty końcowe obejmują: 1) wykazanie stabilności lub poprawę parametrów metabolizmu miedzi; 2) poprawę w przestrzeganiu terapii; 3) brak progresji choroby wątroby.

NCT01874028-A Phase 1 Study to Assess the Effects in the Body of a Single Dose of Trientine Dihydrochloride in Wilson's Disease Patients

Badanie otwarte. Cel badania: określenie farmakokinetyki i bezpieczeństwa doustnego podawania dichlorowodoru trientynowego u dzieci i dorosłych pacjentów z chorobą Wilsona.

Pacjenci przyjmują jednorazowo jedną dawkę dichlorowodoru trientynowego 300 mg.

Próbki krwi będą pobierane przed podaniem leku i w 10 punktach czasowych po podaniu, w celu zbadania profilu farmakokinetycznego dichlorowodoru trientynowego do 12 godzin po przyjęciu badanego leku u 20 pacjentów.

Punkty końcowe: ocena parametrów farmakokinetycznych w 11 punktach czasowych: dawka przed podaniem) oraz po 30 minutach, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 i 12 godzinach po podaniu dawki. Parametry farmakokinetyczne: Cmax, Tmax, T1 / 2 AUC0-t i AUCinf.

7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Syprine na stronach polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) ani amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa produktu Syprine opartą na informacjach zawartych na stronach internetowych producentów ww. produktu leczniczego.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa Syprine na podstawie danych od producenta

Środki ostrożności i efekty niepożądane.

Lek nie może być przyjmowany przez osoby na niego uczulone lub na którykolwiek z jego składników. Osoba przyjmująca Syprine powinna przebywać pod nadzorem medycznym przez cały czas stosowania leku. Lekarz prowadzący powinien regularnie sprawdzać czy u pacjenta nie wystąpiła niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza. Nie zaleca się stosowania suplementacji mineralnej gdyż może ona blokować wchłanianie leku.

Syprine powinien być przyjmowany na pusty żołądek, przynajmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku oraz przynajmniej godzinę od jakiegokolwiek innego leku, posiłku czy mleka. Kapsułka powinna być połknięta w całości i popita wodą. Nie należy jej otwierać ani rozgryzać. Przez pierwszy miesiąc leczenia należy co wieczór sprawdzać temperaturę w celu zgłoszenia lekarzowi takich objawów jak gorączka i/lub wysypka. Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub będące w trakcie karmienia piersią winny skonsultować się z lekarzem.

Badania kliniczne z udziałem leku Syprine wykazały występowanie takich efektów niepożądanych jak: niedobór żelaza oraz występowanie stanów wpływający na system odpornościowy znany również jako układowy toczeń rumieniowaty. Dodatkowo w trakcie wprowadzenia leku na rynek odnotowano występowanie takich efektów

niepożądanych jak: nieprawidłowe lub niekontrolowane skurcze mięśni, skurcze mięśni oraz chorobę immunologiczną wpływającą na mięśnie znaną jako *myasthenia gravis*.

Syprine nie jest wskazany w leczeniu żółciowej marskości wątroby, jednak w jednym z badań u 4 pacjentów, leczonych na powyższą jednostkę chorobową przy pomocy *Treininu Hydrochloride*, zgłoszono wystąpienie następujących efektów niepożądanych: zgaga; bóle nadbrzusza; pogrubienie, spękanie i łuszczenie się skóry; niedokrwistość mikrocytarna; ostre zapalenia błony śluzowej żołądka; owrzodzenie aftowe; bóle brzucha; melena; anoreksja; złe samopoczucie; skurcze; bóle mięśni; osłabienie; rabdomioliza. Związek przyczynowy tych reakcji na leczenie farmakologiczne nie może zostać jednoznacznie odrzucony ani zatwierdzony.

Źródło: <http://www.valeant.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf> [dostęp 15.10.2018].

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

Z analizy aktualnego (na dzień 2018-09-01) obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wynika, że w Polsce refundowany jest jeden produkt leczniczy zawierający wskazywane przez wcześniej omówione wytyczne substancje do stosowania w leczeniu choroby Wilsona: Cuprenil (penicillaminum) [cena detaliczna Cuprenil, tabl. powł., 250 mg 30 szt. (2 blist.po15 szt.) – 36,40 PLN; dostępny za odpłatnością ryczałtową]. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że zgodnie z ulotką producenta, lek Syprine jest wskazany do stosowania w chorobie Wilsona w przypadku nietolerancji na penicylaminę.

Alternatywna terapia niechelatująca polega na podawaniu soli lub octanu 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 wskazany jest w leczeniu wspomagającym choroby Wilsona, szczególnie u pacjentów nietolerujących penicylaminę (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 wspomniano 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 w rzeczywistej praktyce klinicznej nierówna treść ChPL obu leków nie ma większego znaczenia i stosowane są one tak, jak wskazują to wytyczne (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 zastrzeżoną.

Według danych portalu OSOZ.PL, Zincteral, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 0,045 g Zn²⁺, tabletki powlekane, kosztuje 9,99 PLN.

Źródło: [https://www.doz.pl/apteka/p5213-Zincteral_tabletki_powlekane_45_mg_Zn_2_50_szt, dostęp w dniu 09.10.2018].

Według danych portalu OSOZ.PL, Wilzin 250 kaps., 0,025 g, kapsułki twarde, kosztuje 1 345 PLN.

Źródło: [<https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj>, dostęp w dniu 09.10.2018].

Nie odnaleziono danych kosztowych dla tetratiomolibdenianu amonu. Jednocześnie lek nie jest zarejestrowany na terenie Europy.

Z danych MZ otrzymanych do niniejszego zlecenia wynika, że łącznie w latach 2016-2018 wydano trzy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Syprine w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 9 opakowań. Ponadto w latach 2016-2018 wydano po jednej zgodzie na sprowadzenie produktów leczniczych Trientine dihydrochloride oraz Wilzin w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 6 i 7 opakowań. Jednocześnie w latach 2016-2018 Minister Zdrowia nie wydał żadnej zgody na refundację powyższych produktów leczniczych. Szczegółowe dane otrzymane od MZ przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Import docelowy produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy w latach 2016-2018 we wskazaniu choroba Wilsona

Wskazanie	Nazwa	Liczba zgód na sprowadzenie produktu leczniczego	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN]
Choroba Wilsona	Syprine	3	9 po 100 kapsułek	0
	Chlorowodorek trientynowy	1	6	0
	Wilzin	1	7	0

Źródło: pismo MZ, znak PLD.46434.3077.2018.1.AK.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z danych MZ otrzymanych do niniejszego zlecenia wynika, że łącznie w latach 2016-2018 wydano trzy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Syprine (trientyna) w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 9 opakowań. Jednocześnie Minister Zdrowia nie wydał zgody na refundację powyższego produktu leczniczego.

Według danych amerykańskiego portalu DRUGS.COM, opakowanie Syprine zawierające 100 kapsułek á 250 mg kosztuje 22 211\$ [<https://www.drugs.com/price-guide/syprine>, dostęp w dniu 09.10.2018]. Jednocześnie w USA dostępny jest generyk – Syprine (chlorowodorek trientynowy). Opakowanie generyku zawierające 100 kapsułek á 250 mg kosztuje 18 275\$ [<https://www.biospace.com/article/price-of-teva-s-generic-drug-to-treat-wilson-s-disease-sparks-outrage/> dostęp w dniu 09.10.2018].

Ponadto w Europie zarejestrowany jest preparat generyczny Cuprior (trientyna). Jednakże nie uzyskano danych kosztowych dla tego produktu.

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania leku Syprine w omawianym wskazaniu.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 29.06.2018 r., znak PLD.46434.3077.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 06.07.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg we wskazaniu: choroba Wilsona.

Problem zdrowotny

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.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami cierpiącymi na chorobę Wilsona [ESPGHAN 2018 (Europa); EASL 2012 (Europa); AASLD 2008 (USA)].

Według wytycznych praktyki klinicznej istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia. Po upływie roku możliwe jest dopuszczenie do diety pewnych grup pokarmów z zawartością miedzi, wyłącznie w sytuacji gdy parametry wątrobowe pozostają w granicach normy.

Początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Wytyczne wśród związków chelatujących wymieniają również tetratiomolibdenian amonu, jednakże według nich pozostaje on trapią eksperymentalną i na obecną chwilę interwencja ta wymaga głębszego poznania i większej ilości badań klinicznych.

Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować sole bądź octany cynku.

Antyoksydanty, a w szczególności witamina E może pełnić rolę leczenia wspomagającego.

Przeszczep wątroby jest niejednokrotnie konieczną interwencją u pacjentów przejawiających objawy ostrej niewydolności wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby powstałej na skutek braku efektywności leczenia środkami chelatującymi w chorobie Wilsona.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. stosowania leku Syprine (trientine) w leczeniu choroby Wilsona.

Na stronie PHARMAC odnaleziono informacje, że lek trientine dihydrochloride kap. 300 mg znajduje się na liście leków szpitalnych w Nowej Zelandii, finansowanych ze środków publicznych

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 badania spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym:

- **Weiss 2013** – badanie retrospektywne, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo stosowania chelatorów (D-penicylaminy i trientyny) u pacjentów z chorobą Wilsona.
- **Brewer 2008** - randomizowane, podwójnie zaślepione, 2-ramienne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tetratiomolibdenianu amonu i trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona.

- **Taylor 2008** – analiza doświadczenia ośrodka z leczeniem trientyną jako terapii chelatującej oraz dokonanie krytycznego przeglądu literatury dotyczącej stosowania trientyny u pacjentów z chorobą Wilsona i porównanie z własnym doświadczeniem.
- **Brewer 2006** – randomizowane, podwójnie zaślepienie, 2-ramienne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tetratiomolibdenianu amonu i trientyny w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona.

Skuteczność

Weiss 2013

Poprawę stanu zdrowia zaobserwowano u 185 z 204 (90,7%) pacjentów stosujących D-penicylaminę (DPA) i 25 z 27 (92,6%) pacjentów stosujących trientynę – jako terapię pierwszego rzutu

Podawanie chelatorów w terapii drugiej linii, powodowało mniejszą poprawę stanu zdrowia, jednakże nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy DPA a terapią trientynową. U 15 z 204 (7,4%) pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby stosujących DPA w pierwszej linii leczenia obserwowano stabilność choroby (stabilność parametrów wątrobowych), w porównaniu z 2 z 27 (7,4%) pacjentami otrzymującymi trientynę. Stabilna choroba (u pacjentów z objawami ze strony narządu wątroby) w trakcie leczenia drugiego rzutu dotyczyła 4 z 16 (25%) pacjentów stosujących DPA i 10 z 45 (22,2%) pacjentów leczonych trientyną. Pogorszenie czynności wątroby lub progresję przewlekłej choroby wątroby w trakcie pierwszego lub drugiego rzutu terapii zanotowano u 4 z 204 pacjentów leczonych DPA (jako terapią pierwszego rzutu) i 4 z 45 osób leczonych trientyną (jako terapią drugiej linii); p=NS.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szybkości poprawy stanu zdrowia pomiędzy DPA i trientyną u pacjentów z objawowymi neurologicznymi – [DPA: 77/114 (67,5%) vs. trientina 11/ 20 (55%)] – terapia pierwszej linii; [DPA: 3/13 (23,1%) vs. trientina 26/ 51 (51%)] – terapia drugiej linii. W terapii drugiego rzutu pogorszenie neurologiczne dotyczyło: [DPA: 1/13 (7,3%) vs. trientina: 8/ 51 (15,7%)] pacjentów stosujących poszczególne terapie. U pacjentów z objawami neurologicznymi, istotnie wyższy wskaźnik pogorszenia neurologicznego odnotowano w przypadku leczenia pierwszego rzutu z udziałem trientyny (4/20; 20%) w porównaniu z DPA (6/ 114, 5,3%) (p<0,042).

W 48 mies. po zastosowanym leczeniu z udziałem czynnika chelatującego, pogorszenie stanu zdrowia ze strony narządu wątroby stwierdzono u 4/333 pacjentów.

Poprawę czynności wątroby obserwowano u ponad 90%, a poprawę neurologiczną u ponad 55% pacjentów wcześniej nieleczonych, przy braku istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi terapiami.

Pogorszenie neurologiczne obserwowano rzadziej u pacjentów otrzymujących D-penicylaminę (6 z 295) w porównaniu do pacjentów otrzymujących trientynę (4 z 38; P <0,018) w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z populacji docelowej.

Brewer 2008

W przypadku trientyny znacznie częściej występowało pogorszenie objawów neurologicznych niż w przypadku TM. U obu grupach ocena zdolności mowy nie osiągnęła kryteriów pogorszenia, ale zauważalne było co najmniej nieznaczne pogorszenie zdolności mowy u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych. W przypadku II rzędowych punktów końcowych wykazano stałą tendencję w zakresie objawów neurologicznych i zdolności mowy w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. Brak było istotnie statystycznych różnic między ramionami TM, a pacjentami otrzymującymi trientynę.

Zdolność mowy pacjentów którzy doświadczyli pogorszenia objawów neurologicznych wynosiła średnio 4,6 pkt. podczas gdy zdolność mowy pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych zostało ocenione średnio na 3,3 pkt. (niższy wynik oznacza poprawę). Różnica ta była istotna statystycznie (p<0,04). Dane te sugerują, że wysoki wynik zdolności mowy może wskazywać na możliwość wystąpienia pogorszenia objawów ze strony układu neurologicznego.

Odnotowano 4 zgony w ramieniu trientyny oraz 2 w ramieniu TM. Częstość zgonów nie różniła się istotnie. W grupie 7 pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych, odnotowano 4 zgony. Natomiast w grupie 41 pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie objawów neurologicznych odnotowano 2 zgony (p <0,01). Pogorszenie objawów ze strony układu neurologicznego prognozowało mniejsze szanse przeżycia. W obu ramionach po 1 roku leczenia cynkiem odnotowano niższe wartości stężenia miedzi w moczu i osoczu. Ponadto odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między TM a trientyną. Oba leki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Taylor 2008

Spośród przeanalizowanej dokumentacji 96 pacjentów pediatrycznych u 16 (17%), z czego 11 (69%) było płci męskiej, stwierdzono otrzymywanie trientyny: u trzech pacjentów jako leczenie podstawowe od momentu

rozpoznania i u 13, które przeszły z terapii penicylaminą na terapię trientyną. Leczenie trientyną rozpoczęto od dawki 0,6 g na dobę (<12 lat) lub 1,2 g na dobę (> 12 lat), zwiększając ją do odpowiednio 1,5 lub 2,4 g na dobę, jeśli objawy choroby utrzymywały się.

Mediana czasu do przejścia na terapię trientyną wynosiła 0,84 roku (zakres: 1 dzień -18,8 lat) od rozpoczęcia leczenia penicylaminą. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,43 (zakres: 0,78-8,6 roku). Wszystkie dzieci, które otrzymały wstępne leczenie trientyną, nadal ją otrzymują.

Wyniki poziomu miedzi w moczu lub miedzi wątrobowej nie były dostępne, a zatem skuteczność trientyny jako terapii chelatującej oceniano na podstawie normalizacji czynności wątroby i braku objawów. Funkcja wątroby uległa normalizacji u większości dzieci, choroba była bezobjawowa z wyjątkiem symptomów związanych z wątrobą (ang. hepatic-only presentation). Jednak trientyna nie łagodziła objawów u dzieci, którym towarzyszyły neurologiczne lub psychiatryczne objawy choroby Wilsona. Tylko jedno dziecko wymagało transplantacji wątroby z powodu postępującej choroby wątroby, prawdopodobnie z powodu nieprzestrzegania zaleceń dot. leczenia.

Brewer 2006

U 6 z 23 pacjentów z ramienia trientyny i 1 z 25 pacjentów z ramienia tetratiomolibdenianu amonu nastąpiło pogorszenie neurologiczne ($p < 0,05$). Spośród 6 pacjentów leczonych trientyną, u których nastąpiło pogorszenie neurologiczne 3 zmarło. Spośród pozostałych 17 pacjentów, u których pogorszenie nie wystąpiło, zmarł 1 pacjent. U dwóch z 3 pacjentów leczonych trientyną, pogorszenie neurologiczne spowodowało ciężkie, trwałe upośledzenie neurologiczne. U 1 pacjenta leczonego trientyną, który miał pogorszenie neurologiczne, nastąpiła poprawa.

U żadnego z pacjentów w obu ramionach nie zanotowano istotnie znaczącego pogorszenia zdolności mowy, jednakże 5 z 7 pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie objawów neurologicznych, wykazało także pewne pogorszenie zdolności mowy.

U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie długoterwale wyleczenie neurologiczne było pomyślne. W ciągu 3 lat dalszej terapii pacjenci początkowo leczeni TM odzyskiwali średnio 81% swojej funkcji neurologicznej, a pacjenci leczeni trientyną: 51%. Wykazano, że niższa wartość dla ramienia trientyny po 3 latach jest prawdopodobnie artefaktem, ponieważ w przeciągu 2 lat terapii zarówno pacjenci otrzymujący TM jak i trientynę odzyskiwali średnio 60% funkcji neurologicznych. Odnotowano także poprawę zdolności mowy u pacjentów, ale nie w takim samym stopniu jak regeneracja funkcji neurologicznych.

Bezpieczeństwo

Weiss 2013

W analizowanym okresie obserwacji 12 pacjentów przeszło transplantację wątroby z powodu niewydolności wątroby (9/326 w grupie DPA, 3/141 w grupie trientyny, $p = NS$). Przerwanie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było częstsze u pacjentów leczonych DPA 94/326 (28,8%), w porównaniu z grupą leczoną trientyną 10/141 (7,1%) ($p = 0,039$).

Brewer 2008

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego pacjenta z ramienia trientyny i u 7 pacjentów z ramienia TM. U 4 pacjentów w ramieniu TM wystąpiło podwyższone stężenie aktywności aminotransferaz. Również u 4 pacjentów wystąpiła niedokrwistość i / lub leukopenia – 3 z nich znajdowała się w ramieniu TM i 1 w ramieniu trientyny.

W trakcie trwania badania odnotowano 4 zgony w ramieniu trientyny (u 3 odnotowano początkowe pogorszenie ze strony układu neurologicznego) oraz 2 zgony w ramieniu TM. U pacjentów, którzy nie doświadczyli pogorszenia ze strony układu neurologicznego nie odnotowano zgonów.

Ogółem u 7 z 25 pacjentów z ramienia TM odnotowano działania niepożądane. Natomiast w grupie trientyny działania niepożądane odnotowano u jednego z 23 pacjentów ($p < 0,03$). Na tej podstawie autorzy wnioskują, że terapia TM ma więcej skutków ubocznych aniżeli terapia trientyną w przypadku dawek zastosowanych w badaniu i 8 tygodniowej obserwacji.

Taylor 2008

Leczenie trientyną zostało przerwane u trojga dzieci. U jednego pacjenta rozwinęła się alergiczna wysypka i rozpoczął on terapię cynkiem, po 5,1 latach monoterapii cynkiem, powtórzenie biopsji wątroby wykazało zwiększenie stężenia miedzi w wątrobie (295 $\mu\text{g} / \text{g}$ suchej masy) i trwające uszkodzenie wątroby; dlatego też leczenie trientyną zostało wznowione i była dobrze tolerowana. Rok później poziom miedzi w wątrobie został zredukowany do 107 $\mu\text{g} / \text{g}$ suchej masy. Drugie dziecko zostało poddane z powrotem terapią penicylaminą 3,9 roku po rozpoczęciu leczenia trientyną z powodu niskiego wydzielania miedzi. Trzeci pacjent miał utrzymującą się nieprawidłową czynność wątroby i wymagał transplantacji wątroby w wieku dorosłym 8,2 roku po postawieniu

diagnozy. Było to spowodowane postępującą chorobą wątroby prowadzącą do dekompensacji, nawet podczas terapii chelatowej, prawdopodobnie w wyniku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

Brewer 2006

Trzech pacjentów otrzymujących tetratiomolibdenian doświadczyło efektów ubocznych terapii i rozwinęła się u nich anemia i / lub leukopenia, a u 4 pacjentów zanotowano zwiększoną aktywność aminotransferaz. Trientina była dobrze tolerowana. U jednego pacjenta otrzymującego trientynę rozwinęła się niedokrwistość. Podczas trwania badania odnotowano 4 zgony w grupie trientyny, trzech pacjentów doświadczyło pogorszenia objawów z zakresu układu neurologicznego (w celu obniżenia częstości objawów neurologicznych zmniejszono dawki leku i / lub tymczasowo wstrzymywano przyjmowanie leku.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa Syprine na podstawie danych od producenta

Badania kliniczne z udziałem leku Syprine wykazały występowanie takich efektów niepożądanych jak: niedobór żelaza oraz występowanie stanów wpływający na system odpornościowy znany również jako układowy toczeń rumieniowaty. Dodatkowo w trakcie wprowadzenia leku na rynek odnotowano występowanie takich efektów niepożądanych jak: nieprawidłowe lub niekontrolowane skurcze mięśni, skurcze mięśni oraz chorobę immunologiczną wpływającą na mięśnie znaną jako *myasthenia gravis*.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych MZ otrzymanych do niniejszego zlecenia wynika, że łącznie w latach 2016-2018 wydano trzy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Syprine (trientyna) w omawianym wskazaniu, na łączną liczbę 9 opakowań. Jednocześnie Minister Zdrowia nie wydał zgody na refundację powyższego produktu leczniczego. Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji kwalifikujących się do stosowania leku Syprine w omawianym wskazaniu.

10. Źródła

Analiza kliniczna

- Brewer 2006** Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. Arch Neurol 2006; 63(4):521-527.
- Brewer 2008** Brewer GJ: Tetrathiomolybdate versus trientine in the initial treatment of neurologic Wilson's disease. Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology 2008; 3(1):153-165.
- NCT01472874** NCT01472874-Single Daily Dosage of Trientine for Maintenance Treatment for Wilson Disease <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp 09.10.2018]
- NCT01874028-A** NCT01874028-A Phase 1 Study to Assess the Effects in the Body of a Single Dose of Trientine Dihydrochloride in Wilson's Disease Patients <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp 09.10.2018]
- Taylor 2009** Taylor RM, Chen Y, Dhawan A, EUROWILSON Consortium. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. Eur J Pediatr. 2009 Sep;168(9):1061-8.
- Weiss 2013** Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schafer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):1028-35.

Pozostałe publikacje

- Ferenci 2003** Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23(3): 139–142
- ChPL Syprine** Charakterystyka produktu leczniczego Syprine <http://www.valeant.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf?ver=2017-02-21-090756-700> [dostęp 09.10.2018].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD 2008** Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; 47(6): 2089–2111 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis%20and%20Treatment%20of%20Wilson%20Disease.pdf> [dostęp 09.10.2018]
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Trientine for Treatment of Wilson's Disease: Clinical and Cost-Effectiveness, and Safety. Cadth 2014. <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/feb-2014/RA0660%20Trientine%20Final.pdf> [dostęp 09.10.2018]
- EASL 2012** EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012; 56(3): 671–685 http://www.easl.eu/assets/application/files/e793d591ec4de1c_file.pdf [dostęp 09.10.2018]
- ESPGHAN 2018** Socha P: Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018; 66(2):334-344.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 10.10.2018 r.)

Search	Query	Items found
#18	Search (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))) OR (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))) OR (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))	15
#17	Search (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))	0
#16	Search (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	1
#15	Search (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])))) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))	14
#14	Search (((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))	91985
#13	Search (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	136123
#12	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))	2709534
#11	Search (((((((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh])) AND (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract]))	202
#10	Search (((Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])) OR "Trientine"[Mesh]	1686
#9	Search (Triethylenetetramine[Title/Abstract] OR Trien[Title/Abstract] OR Syprine[Title/Abstract] OR Trientine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Trientine Dihydrochloride[Title/Abstract])	1473
#8	Search "Trientine"[Mesh]	367
#6	Search (((("Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR ((Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])) OR ((Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract]))	7846
#5	Search (Wilson*[Title/Abstract] AND Disease*[Title/Abstract])	6304
#4	Search (Hepatolenticu*[Title/Abstract] AND Degenerat*[Title/Abstract])	940
#3	Search Wilson's Disease[Title/Abstract]	4079
#2	Search "Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]	5512

Tabela 18 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.10.2018 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp Wilson disease/	9256
2	Wilson's Disease.ab,kw,ti.	5224
3	"Hepatolenticu*".ab,kw,ti.	611
4	"Degenerat*".ab,kw,ti.	234561
5	3 and 4	603
6	1 or 2 or 5	9911
7	exp trientine/	1463
8	(Triethylenetetramine or Trien or Syprine or Trientine Hydrochloride or Trientine Dihydrochloride).ab,kw,ti.	1664
9	7 or 8	2778
10	6 and 9	773
11	limit 10 to randomized controlled trial	3
12	limit 10 to meta analysis	2
13	limit 10 to "systematic review"	6
14	11 or 12 or 13	11

Tabela 19 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 10.10.2018)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatolenticular Degeneration] explode all trees	26
#2	Wilson's Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#3	Hepatolenticu* and Degenerat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#4	Wilson* and Disease*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	91
#5	#1 or #2 or #3 or #4	97
#6	MeSH descriptor: [Trientine] explode all trees	7
#7	Triethylenetetramine or Trien or Syprine or Trientine Hydrochloride or Trientine Dihydrochloride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#8	#6 or #7	9
#9	#5 and #8	2

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego

