



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wilzin (octan cynku)
we wskazaniu: Choroba Wilsona

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.22.2019

Data ukończenia: 15 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EASL	European Association for the Study of Liver
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
Me	mediana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
8. Alternatywne technologie medyczne	19
9. Wskazanie dowodów naukowych	20
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
9.3. Ograniczenia badań i analizy	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 25	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	25
11. Kluczowe informacje i wnioski	27
12. Źródła	29
13. Załączniki.....	30
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań.....	31
13.2. Refundowane technologie alternatywne	32

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	28.11.2019
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.6680.2019.1.SG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Wilzin zawierający substancję czynną octan cynku, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) 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. 2019 poz. 784, 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

Analizowane technologie medyczne:

- Wilzin (octan cynku), kapsułki, 25 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- Choroba Wilsona
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak PLD.46434.6680.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 28.11.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Wilzin (octan cynku), 25 mg, we wskazaniu: Choroba Wilsona.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium RP jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.).

W dn. 8.01.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 8.01.2020 r. (znak: PLD.46434.6680.2019.3.SG) zawierające informacje odnośnie ceny produktu leczniczego Wilzin (octan cynku), 25 mg, oraz potwierdzenie, że produkt jest niedostępny w obrocie na terytorium RP, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 30.12.2019 r. (znak: OT.4311.22.2019.AKP.2).

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.

Źródło: OT.4311.28.2018

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.

Źródło: OT.4311.28.2018

Etiologia i patogenezę

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.*

Źródło: OT.4311.28.2018

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 wątrobową (ok. 50% chorych, najczęściej 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, żółtaczka, 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).

Źródło: OT.4311.28.2018

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 (bioptat). 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 µg/24 h (norma 0-50 µg/24 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.

Źródło: OT.4311.28.2018

Leczenie i cele leczenia

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

Poprawę gospodarki miedzią można uzyskać:

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

Postępowanie różni się w zależności od fazy choroby:

- w początkowym leczeniu fazy objawowej zaleca się zazwyczaj stosowanie leku chelatującego – D-penicylaminy lub trientyny

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

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

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

Źródło: OT.4311.28.2018

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: OT.4311.28.2018

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem Choroba Wilsona. Oszacowania obu ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanym wskazaniem oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Prof. dr hab. med. Anna Członkowska II Klinika Neurologiczna Instytut Psychiatrii i Neurologii			Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Choroba Wilsona	Ogółem – 1200	20-30	1-5%	Ogółem – ok.400	40	10-30%
	<18 r.ż. – 200			<18 r.ż. – 80		20-30%
	≥18 r.ż. – 1000			≥18 r.ż. – 320		10-30%

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce było 566 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E83.0 (Zaburzenia przemian miedzi). U 165 z nich zrefundowano w 2018 r. produkt leczniczy Cuprenil (penicylamina). Szczegółowe dane NFZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami na podstawie danych NFZ

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E83.0*		Liczba pacjentów, u których zrefundowano Cuprenil (penicylamina)		Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E83.0, u których zrefundowano Cuprenil (penicylamina)	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
< 6 r.ż.	24	21	1	0	0	0
6-16 r.ż.	79	92	19	18	15	14
≥ 16 r.ż.	329	453	463	415	127	151
Ogółem	432	566	483	433	142	165

* w ramach rozpoznania E83.0: Zaburzenia przemian miedzi, sprawozdawana jest Choroba Menkesa (włosy poskręcane) (włosy twarde) i Choroba Wilsona

Tabela poniżej przedstawia dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, którzy złożyli wnioski dotyczące refundacji produktu leczniczego Wilzin, w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 (pismo z dnia 28.11.2019 r., znak PLD.46434.6680.2019.1.SG). Łącznie złożone zostały 2 wnioski o refundację – jeden z nich został rozpatrzony negatywnie, natomiast drugi jest procedowany. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) 25 mg

Rok	Wskazanie	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
2018	Brak	25 mg, op. 250 tabl.*	1	0	1	9
2019	Choroba Wilsona	25 mg, op. 250 tabl.*	1	0 (w toku)	1	18

* Produkt leczniczy Wilzin zarejestrowany jest w postaci kapsułek. Zgodnie z pismem MZ z dn. 8.01.2020 r. (znak: PLD.46434.6680.2019.3.SG) *zlecenie dotyczy preparatu w postaci kapsułek, różnica wynika z zamiennego stosowania nazw tabletki/kapsułki przez wielu pacjentów i lekarzy*

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 4. Informacja dotycząca produktu leczniczego Wilzin

Nazwa produktu	Wilzin
Skład jakościowy i ilościowy*	Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg cynku (w postaci 83,92 mg dwuwodnego octanu cynku).
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda. Kapsułka z nieprzezroczystą, dwuczęściową otoczką barwy błękitnej, z napisem "93-376".
Wskazania	Leczenie choroby Wilsona.
Dawkowanie	<p>Leczenie preparatem Wilzin powinno być podejmowane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby Wilsona. Leczenie preparatem Wilzin trwa przez całe życie pacjenta.</p> <p>U pacjentów z objawami choroby i u pacjentów przed wystąpieniem objawów lek jest stosowany w takich samych dawkach.</p> <p>Wilzin jest dostępny w postaci kapsułek twardych 25 mg lub 50 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli: Zwykle stosuje się 50 mg 3 razy na dobę, maksymalnie 50 mg 5 razy na dobę. ▪ Dzieci, młodzież: Dane dotyczące stosowania preparatu u dzieci poniżej 6 lat są bardzo skąpe, jeśli jednak wystąpią pełne objawy choroby, należy możliwie jak najszybciej rozważyć celowość podjęcia leczenia profilaktycznego. Zaleca się następujące dawki: - pacjenci w wieku od 1 roku do 6 lat: 25 mg dwa razy na dobę - pacjenci w wieku od 6 do 16 lat o masie ciała poniżej 57 kg: 25 mg trzy razy na dobę - pacjenci w wieku powyżej 16 lat lub o masie ciała powyżej 57 kg: 50 mg trzy razy na dobę. ▪ Kobiety ciężarne: Zazwyczaj skuteczne jest stosowanie 25 mg 3 razy na dobę. Dawkę preparatu należy jednak dostosować do wartości stężenia miedzi stwierdzonego u pacjentki. <p>We wszystkich przypadkach dawkę leku należy dostosowywać na podstawie danych uzyskanych w czasie monitorowania leczenia pacjenta.</p> <p>Wilzin musi być zażywany na czczo, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2-3 godziny po posiłku. W razie wystąpienia zaburzeń żołądkowych, pojawiających się często po zażyciu porannej dawki, należy przesunąć poranną dawkę na porę przedpołudniową między śniadaniem i obiadem. Wilzin można także zażywać podczas spożycia niewielkich ilości białka, np. mięsa.</p> <p>U dzieci, które nie są w stanie połknąć kapsułki, należy otworzyć kapsułkę, a jej zawartość zawiesić w niewielkiej ilości wody (można z dodatkiem cukru lub syropu w celu poprawienia smaku).</p> <p>W czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na podawanie preparatu Wilzin, leczenie lekiem chelatującym należy kontynuować jeszcze przez 2 do 3 tygodni, gdyż jest to okres, w którym cynk powoduje maksymalną indukcję metalotioneiny i pełne zablokowanie wchłaniania miedzi. Między podaniem leku chelatującego i preparatu Wilzin należy zachować co najmniej 1 godzinną przerwę.</p>
Zalecenia	<p>Dwuwodny octan cynku nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym; z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego preparatem Wilzin.</p> <p>Niemniej oczekując na indukowane cynkiem wytwarzanie metalotioneiny w dwunastnicy, a w konsekwencji na skuteczne hamowanie wchłaniania miedzi, dwuwodny octan cynku można podawać pacjentom, u których wystąpiły objawy choroby, łącznie z lekiem chelatującym.</p> <p>Chociaż przypadki takie obserwuje się rzadko, na początku leczenia może wystąpić pogorszenie stanu klinicznego pacjenta, co obserwowano także w czasie stosowania leków chelatujących. Nie wyjaśniono, czy jest to związane z mobilizacją zasobów miedzi czy z naturalnym przebiegiem choroby. W takich przypadkach zalecana jest zmiana sposobu leczenia.</p> <p>U pacjentów, u których stwierdzono nadciśnienie wrotne, należy zachować ostrożność w czasie przechodzenia z leczenia lekiem chelatującym na leczenie preparatem Wilzin, jeśli stan pacjenta jest dobry i pacjent dobrze toleruje leczenie. Spośród 16 pacjentów objętych badaniem klinicznym, dwóch zmarło na skutek niewydolności wątroby oraz znacznego nadciśnienia wrotnego zmianie leczenia penicylaminą na leczenie cynkiem.</p> <p>Celem leczenia jest utrzymanie stężenia nie związanej miedzi w osoczu krwi (miedź zawarta w osoczu, nie występująca w ceruloplazminie) mniejszego niż 250 m krogramów/l (wartość prawidłowa: 100-150 mikrogramów/l) oraz stężenia miedzi eliminowanej z moczem na poziomie mniejszym niż 125 m krogramów/24 h (wartość prawidłowa: < 50 mikrogramów/24 h). Miedź zawartą w osoczu, nie występująca w ceruloplazminie, oblicza się przez odjęcie miedzi występującej w ceruloplazminie od całkowitej zawartości miedzi w osoczu. Należy uwzględnić, że każdy miligram ceruloplazminy zawiera 3 mikrogramy miedzi.</p> <p>Wydalenie miedzi z moczem dokładnie wskazuje, jakie jest obciążenie organizmu nadmierną ilością miedzi tyko wówczas, gdy pacjenci nie są leczeni lekiem chelatującym. Stężenie miedzi w moczu jest zazwyczaj zwiększone w przebiegu terapii lekami chelatującymi, takimi jak penicylamina lub trientyna.</p> <p>Do kontroli przebiegu leczenia nie można wykorzystać wartości stężeń miedzi w wątrobie, gdyż na ich podstawie nie można rozróżnić potencjalnie toksycznej, nie związanej miedzi od miedzi występującej w metalotioneinie.</p>

	<p>W trakcie leczenia wskaźnikiem powodzenia terapii może być analiza zawartości cynku w moczu i (lub) w osoczu. Wartości stężeń cynku w moczu większe niż 2 mg/24 h i w osoczu większe niż 1250 mikrogramów/l na ogół wskazują na pomyślny przebieg leczenia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich leków wiążących miedź leczenie nadmiernymi dawkami preparatu niesie ze sobą groźbę wystąpienia niedoboru miedzi. Jest to szczególnie szkodliwe dla dzieci i kobiet ciężarnych, gdyż miedź jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju umysłowego. W tych grupach pacjentów stężenie miedzi w moczu należy utrzymywać nieco powyżej górnej granicy normy lub w górnych wartościach zakresu prawidłowego (tj. 40 – 50 mikrogramów/24 h).</p> <p>Ponadto w celu jak najwcześniejszego wykrycia ewentualnych objawów niedoboru miedzi, takich jak niedokrwistość i (lub) leukopenia, będących wynikiem hamowania czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenia stężenia cholesterolu HDL oraz wskaźnika cholesterol HDL/cholesterol całkowity, należy wykonywać badania morfologiczne krwi i oznaczenia stężeń lipoprotein.</p> <p>Jako że niedobór miedzi może również powodować mieloneuropatię, lekarze powinni być wyczuleni na objawy czuciowe i motoryczne oraz objawy podmiotowe, mogące potencjalnie wskazywać na początkowe stadium neuropatii lub mielopatii u pacjentów leczonych lekiem Wilzin.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Recordati Rare Diseases Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle F-92800 Puteaux Francja</p>

* Produkt leczniczy Wilzin zarejestrowany jest na terenie UE także w dawce 50 mg. W USA octan cynku zarejestrowany jest jako produkt leczniczy Galzin.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Wilzin był sprowadzony dla jednego pacjenta w ramach importu docelowego, przy braku zgody na jego refundację. W latach 2016-2019 Minister Zdrowia wydał 1 zgodę dla pacjenta w wieku 9 lat, na sprowadzenie 7 opakowań (25 mg, op. 250 tabletek), przy czym nie wskazano rozpoznania.

Produkt leczniczy Wilzin nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Przedmiotem oceny w tym wskazaniu były Cuprenil (penicilaminum) i Syprine (trientine) – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013	W sprawie zasadności finansowania ^a leku Cuprenil (D-penicylamina) we wskazaniu: choroba Wilsona	Stanowisko pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Cuprenil (D-penicylamina) jest bardzo skuteczną technologią stosowaną w chorobie Wilsona.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2013 z dnia 21 stycznia 2013	W sprawie objęcia refundacją ^a produktu leczniczego Cuprenil, (penicylamina), tabletki powlekane, 250 mg, 30 szt., 2 blistry po 15 szt., we wskazaniu Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo - wątrobowe)	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości ¹ , 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.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2018 z dnia 13 listopada 2018	W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację ^b leku Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona	Stanowisko pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Lek jest skuteczny i odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną, a jego wpływ na budżet NFZ jest zn komy.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 115/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację ^b produktu leczniczego Syprine (trientine), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: choroba Wilsona	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: choroba Wilsona.

^a refundacja apteczna

^b import docelowy

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. med. Anna Członkowska II Klinika Neurologiczna Instytut Psychiatrii i Neurologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>d-penicylamina (w Polsce Cuprenil) siarczan cynku (Zincteral) octan cynku (Wilzin)</i>	<i>Zincteral Cuprenil</i>
Technologia najtańsza	<i>Siarczan cynku (Zincteral)</i>	<i>Zincteral</i>
Technologia najskuteczniejsza	-	<i>Cuprenil</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Cuprenil jest lekiem refundowanym (dla dorosłych) 120 tabl. 12,13 PLN, a Zincteral (siarczan cynku) nier refundowanym ale tanim (miesięczne leczenie dorosłych 4 tabl. dziennie 25 PLN). Dzieci przyjmują mniejsze dawki.</i></p> <p><i>Nietolerancja obu dostępnych leków jest niesłychanie rzadka.</i></p> <p><i>Mam doświadczenie około 50 lat prowadzenia chorych z chorobą Wilsona. Do lat 80. Stosowaliśmy tylko d-penicylaminę, zdarzały się przypadki nietolerancji (zmiany skórne, białkomocz, leukopenia i in.), które zmuszały nas do sprowadzania trientiny i stosowania leczenia objawowego. Wprowadzenie do leczenia preparatów cynku (w Polsce siarczan cynku – Zincteral) pozwoliło na zastosowanie tego leku w przypadku nietolerancji penicylaminy.</i></p> <p><i>Nie ma jednoznacznych kryteriów kiedy leczyć d-penicylaminą, a kiedy siarczanem cynku i który lek jest pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia. Zwyczajowo uważa się, że w przypadkach z dominującym uszkodzeniem wątroby rozpoczynamy leczenie Cuprenilem, Zincteralem w przypadkach bezobjawowych (na podstawie badania rodzin). Również Zincteral stosowany jest często u osób uprzednio leczonych Cuprenilem, u których uzyskano poprawę (jako leczenie podtrzymujące).</i></p> <p><i>Niepowodzenia farmakologicznego leczenia wynikają w naszym ośrodku albo ze zbyt późnego rozpoznania choroby (ciężka niewydolność wątroby, duże uszkodzenia OUN). Są też rzadkie przypadki, gdy przy umiarkowanym nasileniu objawów mimo leczenia następuje pogorszenie. Może to być wynikiem zbyt wolnego zadziałania leku i postępu choroby, ale też jako wynik podania dodatkowych leków objawowych (np. neuroleptyki) lub zadziałania substancji toksycznych, wypadku, stresu...</i></p> <p><i>Nie ma pewnych dowodów z badań klinicznych, że octan jest preparatem lepszym niż siarczan cynku i powodującym mniej objawów niepożądanych, zwłaszcza gastrycznych (...) W przypadkach skarg pacjentów na dolegliwości gastryczne w praktyce proponujemy pacjentowi przyjmowanie leku zaraz po lub z posiłkiem, albo zmianę Zincteralu na Cuprenil (...)</i></p>	<p><i>Zadane pytania w punktach powyżej są nieprecyzyjne – obecnie stosowany jest siarczan cynku u ok. 60% populacji. Octan cynku jest podobnie skuteczny, ale lepiej tolerowany.</i></p> <p><i>Dlatego można zastąpić siarczan cynku octanem w całej leczonej populacji lub tylko w jej części – kalkulacje są zależne od tych decyzji.</i></p> <p><i>Wilzin jest dostępny, ale jego cena ogranicza zastosowanie</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. med. Anna Członkowska II Klinika Neurologiczna Instytut Psychiatrii i Neurologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p><i>Tylko w wyjątkowych przypadkach.</i></p> <p><i>W przypadku nietolerancji Zincteralu, można zmienić sposób podawania (po lub z jedzeniem), podać inhibitor pompy protonowej lub podać Cuprenil.</i></p> <p><i>Nietolerancja Cuprenilu jest też rzadka.</i></p> <p><i>Może jednak być pacjent nietolerujący d-penicylaminy (Cuprenil), który również nie będzie tolerował Zincteralu.</i></p> <p><i>Ja osobiście nie miałam takich chorych. Jak wspomniałam pogorszenia kliniczne lub brak reakcji na lek wynikają głównie z późnego rozpoznania. Należy też pamiętać, że pogorszenia stanu pacjenta w trakcie długotrwałej terapii są spowodowane głównie albo całkowitym przerwaniem leczenia albo leczeniem nieregularnym.</i></p> <p><i>Nie wykluczam jednak, że objawy gastryczne mogą występować częściej i być trudniejsze do opanowania w populacji dziecięcej chorych z ch. Wilsona.</i></p>	<p><i>Podstawą jest finansowanie terapii</i></p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p><i>Nie ma danych aby sądzić, że ten lek jest lepszy/gorszy od Zincteralu</i></p>	<p><i>Nadal tolerancja leku u niektórych pacjentów może nie być wystarczająca</i></p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p><i>Zbyt pochopne zapisywanie leku. W literaturze „zachodniej” Wilzin jest najczęściej stosowanym preparatem cynku.</i></p> <p><i>Zarówno pacjenci, ich rodziny i lekarze mogą bez wyczerpania prób innego leczenia farmakologicznego zalecać Wilzin na podstawie klinicznie błahych objawów niepożądanych.</i></p>	<p><i>Do decyzji pozostaje wymiennosc Zincteralu i Wilzinu – w tym zakresie możliwe jest całkowite wyeliminowanie Zincteralu lub tylko ograniczenie w zależności od ustalenia wskazań do Wilzinu</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Nie, tylko rzeczywista nietolerancja Zincteralu i Cuprenilu</i></p> <p><i>A priori nie można wydzielić takiej grupy i ocenić ile przypadków rocznie.</i></p> <p><i>Nietolerancja Zincteralu może być przejściowa, należy więc np. po roku leczenia Wilzinem spróbować podać Zincteral.</i></p>	<p><i>Korzyść odniesie ok. 10% populacji ze złą tolerancją Zincteralu</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>U których rozwiną się objawy niepożądane, które też występują przy innych niż siarczany cynku (Zincteral) preparatach</i></p>	<p><i>Nie skorzysta grupa leczona Cuprenilem</i></p>
Inne uwagi	<p><i>Zważywszy wysoką cenę preparatu Wilzin (wg moich danych pełna dawka u dorosłego 150 mg kosztuje 1500 PLN miesięcznie – Zincteral ok. 25 PLN, Cuprenil refundowany-R, ale pełnopłatnie 240 PLN) i konieczność leczenia praktycznie do końca życia (przeżywalność przy prawidłowym leczeniu jest zbliżona do populacji ogólnej) decyzja o refundacji musi być podejmowana indywidualnie, przez osoby zajmujące się ch. Wilsona i odnawiana co roku, po podjęciu próby zastosowania innego leku (Zincteral czy Cuprenil). Wilzin, jeżeli będzie refundowany w ramach importu docelowego powinien być bezpłatny, a cena powinna być wyższa od Zincteralu.</i></p> <p><i>Natomiast nie ma powodu, aby preparat był zarejestrowany w Polsce jako pełnopłatny.</i></p>	-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 27.12.2019 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- European Association for the Study of the Liver, EASL (<https://easl.eu>)
- American Association for the Study of Liver Diseases (<https://www.aasld.org>)
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (www.espgan.org)
- 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/>)
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: Wilson disease. 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 początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować sole cynku, przy czym jedynie wytyczne ESPGHAN 2018 wskazują, że preferowane są octany cynku. Istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest także ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AASLD 2008 Updated 2009 (USA)</p>	<p>Początkowe leczenie pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana (klasa I, poziom B). Pacjenci powinni unikać spożycia żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (klasa I, poziom C). Sole cynku bądź środki chelatujące zalecane są w leczeniu u chorych bezobjawowych oraz tych będących w trakcie terapii podtrzymującej (klasa I, poziom B). Leczenie choroby Wilsona powinno być kontynuowane w trakcie ciąży, ale wskazane jest zmniejszenie dawki zarówno w przypadku stosowania D-penicylaminy, jak również trientyny (klasa I, poziom C). Leczenie farmakologiczne choroby Wilsona trwa całe życie i nie powinno zostać przerywane, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (klasa I, poziom B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EASL 2012 (Europa)</p>	<p>W początkowym leczeniu pacjentów z objawami choroby Wilsona należy stosować środek chelatujący: D-penicylaminę albo trientynę. Trientyna może być lepiej tolerowana (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B), z tym że w postaci neurologicznej w początkowym leczeniu można wykorzystać także sole cynku (GRADE II-2, C, 2; klasa II, poziom C).</p> <p>W początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować środki chelatujące lub sole cynku (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B).</p> <p>Podczas leczenia solami cynku należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy krwi i w przypadku wzrostu zmieniać leczenie na środki chelatujące (GRADE C1; klasa I poziom B)</p> <p>Pacjenci powinni unikać spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia (GRADE II-3, B, 2; klasa I, poziom C).</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (GRADE II-1, B, 1; klasa I, poziom B).</p>
<p>ESPGHAN 2018 (Europa)</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 solii 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 chelatujących [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>

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, **EASL** – European Association for the Study of Liver, **ESPGHAN** – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Tłumaczenie wytycznych za: OT.4311.28.2018

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Wilzin we wskazaniu Choroba Wilsona, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 7.01.2020 z użyciem słów kluczowych Wilzin, Wilson Disease odnaleziono rekomendację francuską HAS 2005, w której rekomendowano stosowanie produktu leczniczego Wilzin w leczeniu zamkniętym.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających modafinil.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2005	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ze względu na ciężkość choroby Wilsona oraz niezaspokojenie w wystarczającym stopniu potrzeb zdrowotnych pacjentów, w szczególności ze względu na toksyczność dostępnej terapii (d-penicylaminy), zasadnym jest umieszczenie produktu leczniczego Wilzin w wykazie leków stosowanych przez szpitale.</p>

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. obecnie we wskazaniu choroba Wilsona finansowany jest ze środków publicznych produkt leczniczy Cuprenil (penicylamina). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opinią prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej jest on wykorzystywany najczęściej u pacjentów z objawami choroby (głównie wątrobowymi), natomiast sole cynku, w tym octan cynku, stosuje się najczęściej u pacjentów u których nie wystąpiły jeszcze objawy chorobowe oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów, u których uzyskano poprawę. Również w ChPL Wilzin wskazano, iż *dwuwodny octan cynku nie jest zalecany w leczeniu początkowym pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, ze względu na przedłużony czas, po którym występuje działanie terapeutyczne leku. Pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby, muszą być początkowo leczeni lekiem chelatującym [np. penicylamina – przyp. AOTMiT]; z chwilą, gdy stężenie miedzi zmniejszy się (poniżej progu toksyczności), a stan kliniczny pacjenta ustabilizuje się, można rozważyć podjęcie leczenia podtrzymującego preparatem Wilzin.*

Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej powszechnie wykorzystywaną w leczeniu choroby Wilsona solą cynku jest w Polsce siarczan cynku (Zincteral), zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, jednak nierefundowany ze środków publicznych. Ekspert wskazuje również, iż *nie ma żadnych dowodów, że octan cynku (Wilzin) jest lepszy od siarczanu lub innych preparatów oraz, że w przypadku nietolerancji Zincteralu można zmienić sposób podawania (po lub z jedzeniem), podać inhibitor pompy protonowej, podać Cuprenil. Nietolerancja Cuprenilu jest też rzadka. Zdaniem eksperta Wilzin powinien być stosowany w subpopulacji pacjentów, u których występuje rzeczywista nietolerancja Zincteralu i Cuprenilu. Również prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska jako alternatywną sól cynku wskazała siarczan cynku, zdaniem pani profesor stosowany u ok. 60% populacji. Według eksperta korzyść ze stosowania Wilzinu odniesie ok. 10% populacji ze złą tolerancją Zincteralu. Octan cynku jest podobnie skuteczny, ale lepiej tolerowany. Dlatego można zastąpić siarczan cynku octanem w całej leczonej populacji lub tylko w jej części – kalkulacje są zależne od tych decyzji.*

Należy zwrócić uwagę, że na rynku dostępne są jeszcze dwa preparaty zawierające cynk: Zincas forte (Zinci hydroaspartas, 27 mg Zn²⁺) oraz Zinkorot (Zinci orotas dihydricus, 25 mg Zn²⁺), będące produktami leczniczymi OTC, jednak niezarejestrowanymi w leczeniu choroby Wilsona. Eksperci nie wskazali ich jako technologii alternatywnej, zatem zdaniem analityków Agencji nie mogą być uznane za komparatory stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska wskazuje, że *nie mamy danych literaturowych i żadnego doświadczenia w wskazaniach do stosowania preparatu Zincas forte (Zinci hydroaspartas) lub Zinkorot (Zinci orotas dihydricus) w chorobie Wilsona. Nie mniej jednak zdaniem prof. dr. hab. med. Anny Członkowskiej nie ma uzasadnienia, aby twierdzić że wymienione (...) dwa preparaty [Zincas forte, Zinkorot – przyp. AOTMiT] są gorsze lub lepsze od Zincteralu czy Wilzinu, chociaż nie mają w swojej rejestracji choroby Wilsona.*

W związku z powyższym należy uznać, że w leczeniu choroby Wilsona komparatorem dla octanu cynku jest siarczan cynku (Zincteral) – produkt nierefundowany ze środków publicznych w Polsce. Ponadto technologią alternatywną jest finansowana ze środków publicznych penicylamina (Cuprenil), jednakże zgodnie ze stanowiskiem ekspertów stosowana jest w nieco innej subpopulacji. W przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia tymi produktami, a więc w subpopulacji, w której zdaniem ekspertów zasadne byłoby zastosowanie ocenianej interwencji, octan cynku (Wilzin) nie posiada komparatorów stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 3 stycznia 2020 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z Chorobą Wilsona	Populacja azjatycka
Interwencja	Octan cynku	Dawkowanie inne niż w ChPL Wilzin
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, badania RCT, badania obserwacyjne	Inne typy badań
Inne	- Publikacje w języku polskim lub angielskim - Badania przeprowadzone u ludzi.	- Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów; - Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono: przegląd systematyczny Anderson 1998 oceniający m.in. skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania octanu cynku na podstawie 4 badań obserwacyjnych; 2 badania obserwacyjne Brewer 1998 i Brewer 2001; 3 badania retrospektywne Bruha 2011, Santiago 2015, Camarata 2019. Dodatkowo zdecydowano o włączeniu odnalezionego podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeglądu systematycznego przygotowanego przez NICE na potrzeby NHS England w 2017 r.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Anderson 1998

Przegląd systematyczny, którego celem była m.in. ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa i schematów dawkowania terapii octanem cynku w chorobie Wilsona. W ramach przeglądu dokonano wyszukiwania dowodów naukowych w bazie Medline/Pubmed, opublikowanych między rokiem 1966 a 1996. Według autorów publikacji ze względu na rzadkość choroby Wilsona oraz kwestie etyczne nie są dostępne badania RCT oceniające skuteczność terapii octanem cynku. Większość doniesień stanowią badania obserwacyjne, opisy serii przypadków oraz pojedynczych przypadków. W związku z powyższym do przeglądu włączono pięć największych badań: w 4 opisano skuteczność i bezpieczeństwo octanu cynku (Brewer 1994, Brewer 1989, Brewer 1988, Brewer 1983), w 1 opisano skuteczność i bezpieczeństwo siarczanu cynku (Hoogenraad 1987).

W prospektywnym badaniu Brewer 1994 octanem cynku leczonych było 13 pacjentów w wieku 11-39 lat bez symptomów chorobowych i wcześniej nieleczonych (w przeglądzie Anderson 1998 nie podano jaką dawkę octanu cynku była stosowana w badaniu Brewer 1994). Okres obserwacji wynosił maksymalnie 9 lat. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie niższy poziom dobowego wydalania miedzi z moczem w stosunku do wartości wyjściowej (157 µg/24 h) w 2. (średnia = 115 µg/24 h) i 3. roku (średnia = 116 µg/24 h) obserwacji (w 1., 4. i 5. roku obserwacji różnica nie była istotna statystycznie, natomiast w latach 6-9 nie było możliwe

wykonanie analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczbę obserwowanych nadal pacjentów). Autorzy badania wskazują, że u pacjentów z chorobą Wilsona rzadko udaje się osiągnąć normalne wartości poziomu miedzi wydalanej z moczem (tj. 20-50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) w pierwszych latach leczenia i wartości $\leq 125\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ oznaczają właściwą kontrolę choroby. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie wolnej miedzi w surowicy w kolejnych latach. Octan cynku wykazywał dobry profil bezpieczeństwa i nie wpływał niekorzystnie na parametry biochemiczne, poza nieznacznym wzrostem poziomu fosfatazy alkalicznej w latach 1. i 3. bez równoczesnych niekorzystnych objawów wątrobowych. Najważniejszą zmianą biochemiczną było niewielkie zmniejszenie ilości lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Klinicznie żaden pacjent nie wykazywał neurologicznych ani wątrobowych objawów choroby Wilsona w okresie 9 lat obserwacji.

W prospektywnym badaniu Brewer 1989 obserwowano pacjentów z wcześniej nieleczoną chorobą Wilsona. Czas obserwacji 11 pacjentów wyniósł 8-37 miesięcy. W przeglądzie Anderson 1998 nie podano jaka dawka była stosowana w badaniu Brewer 1989. Zaobserwowano spadek zarówno dobowego wydalania miedzi z moczem (średnia wartość wyjściowa = 223 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; średnia z obserwacji = 109 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), jak i poziomu wolnej miedzi w surowicy (średnia wartość wyjściowa = 32 $\mu\text{g}/\text{dL}$; średnia z obserwacji = 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$), przy czym w przeglądzie nie wskazano czy zaobserwowane w badaniu różnice są istotne statystycznie. Nie zgłaszano żadnych zdarzeń niepożądanych. U żadnego z obserwowanych pacjentów nie rozwinęły się objawy wątrobowe, a u wszystkich ośmiu bezobjawowych pacjentów nie rozwinęło objawów choroby Wilsona. Stan trzech pacjentów z objawami neurologicznymi, psychiatrycznymi lub wątrobowymi znacznie się poprawił.

W prospektywnym badaniu Brewer 1987 obserwowano łącznie 12 pacjentów przyjmujących octan cynku: 10 leczonych penicylaminą przez co najmniej 4 lata przed rozpoczęciem badania, 1 leczonego penicylaminą 3 lata przed badaniem, 1 nieleczonego wcześniej penicylaminą. Czas obserwacji wyniósł 12-20 miesięcy. W przeglądzie Anderson 1998 nie podano jaka dawka była stosowana w badaniu Brewer 1987. Stan wszystkich pacjentów pozostawał stabilny (bez nasilenia objawów choroby). Zaobserwowano spadek zarówno poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem (średnia wartość wyjściowa = 89 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; średnia z obserwacji = 73 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), jak i poziomu wolnej miedzi w surowicy (średnia wartość wyjściowa = 19,1 $\mu\text{g}/\text{dL}$; średnia z obserwacji = 14,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$), przy czym w przeglądzie nie wskazano czy zaobserwowane w badaniu różnice są istotne statystycznie. W badaniu zaobserwowano także 2-3-krotny wzrost koncentracji cynku w wątrobie, przy braku pogorszenia jej funkcji.

W badaniu Brewer 1983 u 5 pięciu pacjentów leczonych wcześniej penicylaminą sprawdzano bilans miedzi po 8-13 dniach terapii octanem cynku. U wszystkich pacjentów bilans ten był ujemny i wynosił od -20 do -440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. W przeglądzie Anderson 1998 nie podano jaka dawka była stosowana w badaniu Brewer 1983.

W prospektywnym badaniu Hoogenraad 1987 wzięło udział 27 pacjentów: 9 pacjentów leczonych od początku siarczanem cynku i 18 pacjentów u których terapię penicylaminą zastąpiono terapią siarczanem cynku – dorośli przyjmowali dawkę 600 mg/d, a dzieci 300 mg/d siarczanu cynku. Celami badania były kontrola i/lub prewencja wystąpienia objawów choroby oraz osiągnięcie poziomu wolnej miedzi w surowicy $<100\text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$. Terapia siarczanem cynku była dobrze tolerowana u większości pacjentów. Udało się również kontrolować objawy chorobowe oraz osiągnąć poziom wolnej miedzi w surowicy $\leq 100\text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$. W przeglądzie nie wskazano, jaki odsetek pacjentów stanowiły dzieci, ile trwał okres obserwacji, ani u ilu pacjentów udało się osiągnąć określone cele terapeutyczne.

Zdaniem autorów przeglądu octan cynku oferuje znaczącą przewagę nad obecnie dostępnymi środkami chelatującymi, penicylaminą i trientyną, ze względu na jego niski profil toksyczności.

Brewer 1998

Badanie obserwacyjne (prospektywne), w którym wzięło udział 141 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Wilsona. W momencie rozpoczęcia badania mediana wieku pacjentów z objawami wątrobowymi wyniosła 22,7 roku (zakres: 7,4-47,9; n=21), pacjentów z objawami neurologicznymi i psychiatrycznymi wyniosła 23,9 roku (zakres: 8,3-43,4; n=90), pacjentów przed wystąpieniem objawów choroby wyniosła 24,1 roku (zakres: 5,0-44,0; n=30). Octan cynku przyjmowany był w standardowej dawce 50 mg trzy razy dziennie, aczkolwiek u części pacjentów konieczna była modyfikacja dawkowania. Mediana czasu obserwacji całej kohorty pacjentów wyniosła 4,8 roku, natomiast mediana czasu obserwacji pacjentów przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby wyniosła 6,5 roku, a dla dzieci – 3,6 roku. Wyjściowy średni poziom dobowego wydalania miedzi z moczem wyniósł 269 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=240; n=43). Po roku średnia wartość spadła do 117 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=67; n=43), po dwóch latach do 100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=55; n=33), a po siedmiu latach do 97 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=42; n=12). Autorzy badania nie wskazują czy zaobserwowane różnice są istotne statystycznie. Wartość wyjściowa nie jest znana dla 94 pacjentów – średnia wartość po roku terapii wyniosła 85 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=57; n=43), po czym wzrastała osiągając po 9 latach leczenia maksymalny poziom 120 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=116; n=25), i spadając do 71 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (SD=38; n=10) po 12 latach. Zaobserwowano także spadek średniej wartości poziomu wolnej miedzi w surowicy z 23,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SD=14,6; n=37) do 11,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SD=5,6; n=13) po 5 latach leczenia (nie wskazano czy różnica jest istotna).

statystycznie). Wartość wyjściowa nie jest znana dla 74 pacjentów – średnia wartość po roku terapii wyniosła 15,2 µg/dL (SD=9,2; n=74), po czym po 4 latach leczenia osiągnęła maksymalny poziom 15,9 µg/dL (SD=8,3; n=32), i spadając do 7,6 µg/dL (SD=9,4; n=11) po 10 latach.

Autorzy badania wskazują, że działania niepożądane są minimalne. Początkowy dyskomfort w jamie brzusznej wystąpił u 21 pacjentów (15%). U większości pacjentów dyskomfort ten trwał dość krótko i ustąpił po kilku pierwszych dawkach.

Brewer 2001

W badaniu prospektywnym obserwowano 34 pacjentów w wieku ≤18 r.ż. (wiek włączenia do badania: od 3,2 do 17,7 lat). Czas obserwacji wyniósł od 1,3 do 7,6 roku. Stosowano 3 dawki octanu cynku: 25 mg 2x/dzień u pacjentów w wieku ≤5 r.ż. (2 pacjentów), 25 mg 3x/dzień u pacjentów w wieku 6-15 lat i m.c. <125 funtów (56,7 kg; 17 pacjentów), 50 mg 3x/dzień u pacjentów w wieku ≥16 r.ż. oraz u młodszych o m.c. ≥125 funtów (56,7 kg; 21 pacjentów). Zaobserwowano spadek poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem: średnia wartość wyjściowa = 203 µg/24 h (SD=161, n=34); średnia po roku obserwacji = 84 µg/24 h (SD=42, n=34, IS); średnia po dwóch latach = 84 µg/24 h (SD=43, n=23); średnia po trzech latach = 96 µg/24 h (SD=41, n=18); średnia po czterech latach = 93 µg/24 h (SD=27, n=10); średnia po pięciu latach = 121 µg/24 h (SD=73, n=4). Zaobserwowano także spadek poziomu wolnej miedzi w surowicy: średnia wartość wyjściowa = 17,34 µg/dL (SD=11,56, n=33); średnia po roku obserwacji = 12,62 µg/dL (SD=8,35, n=33, IS); średnia po dwóch latach = 13,69 µg/dL (SD=8,95, n=16); średnia po trzech latach = 12,45 µg/dL (SD=7,79, n=15); średnia po czterech latach = 7,96 µg/dL (SD=6,19, n=5); średnia po pięciu latach = 11,45 µg/dL (SD=2,05, n=2). Powyższe wyniki oszacowano dla całej obserwowanej kohorty, ponieważ nie odnotowano różnic między grupami o różnym dawkowaniu octanu cynku. Jedynymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były 4 przypadki łagodnego podrażnienia żołądka.

Bruha 2011

Retrospektywna analiza danych 117 pacjentów ze średnią wieku wynoszącą 38,5 ± 11 lat (Me= 37, zakres: 16-63 lata), u których zdiagnozowano chorobę Wilsona w latach 1965-2008. Czas *follow-up* wyniósł średnio 15,1 ± 10 lat (Me=12 lat, zakres: 1-41 lat). U 13 pacjentów terapią inicjującą były sole cynku (octan lub siarczan) w podzielonej dawce dobowej wynoszącej 150 mg – u wszystkich udało się osiągnąć poprawę, prowadzącą do ustąpienia lub ograniczenia objawów choroby. U 28 pacjentów leczonych d-penicylaminą dokonano zmiany terapii na sole cynku lub dodano go do stosowanej terapii. Ogółem u pacjentów stosujących sole cynku zaobserwowano występowanie łagodnych działań niepożądanych, u 5 pacjentów prowadzących do zamiany siarczanu cynku na octan cynku: u 4 pacjentów z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, u 1 pacjenta z powodu hipereozynofilii.

Santiago 2015

Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, w którym analizowano dane 26 pacjentów z chorobą Wilsona, u których przed ukończeniem 20 r. ż. rozpoczęto terapię octanem cynku w monoterapii lub terapii skojarzonej z chelatorami (d-penicylaminą lub tinentiną). Mediana *follow-up* wyniosła 5 (2-8) lat. Octan cynku w monoterapii zastosowano jako pierwszą linię leczenia u 9 pacjentów (z czego u 7 stosowano go przez cały okres analizy), natomiast na koniec okresu obserwacji stosowało go 17 (65%) pacjentów. U 15 pacjentów (58%) stopniowo zwiększano stosowaną dawkę, a dawkę zalecaną osiągnięto u 38% pacjentów: 3/6 dzieci w wieku <6 r.ż. (>50 mg/d), 6/15 dzieci w wieku 6-15 lat (>75 mg/d), 1/5 pacjentów w wieku >16 r.ż. (>150 mg/d). Mediana poziomu ALT w surowicy w momencie diagnozy wyniosła 4,7; po 2 miesiącach – 2,7 (istotnie statystycznie niższa niż w momencie diagnozy); po 6 miesiącach – 1,1 (istotnie statystycznie niższa niż po 2 miesiącach); po 24 miesiącach – 0,9. Poziom ALT znajdował się powyżej normy u 21 (81%) pacjentów na początku leczenia oraz u 8 (38%) pacjentów po 24 miesiącach. Octan cynku w terapii skojarzonej stosowało na początku badania 5 pacjentów: 4 w skojarzeniu z d-penicylaminą, 1 w skojarzeniu z tinentiną – u żadnego z nich nie zmieniono terapii ze względu na dobrą skuteczność przez cały okres obserwacji (Me=13,1 roku; zakres: 9,6-14 lat). U pacjentów nie doszło do nawrotu cytolizy wątrobowej.

Podczas leczenia octanem cynku zaobserwowano: u czterech pacjentów ból w nadbrzuszu, u jednego pacjenta powiązany z wymiotami i biegunką; u 1 pacjenta umiarkowaną leukopenię. U jednego pacjenta, u którego z powodu wystąpienia neutropenii zastąpiono cynkiem terapię D-penicylaminą, doszło do zapalenia otrzewnej w wyniku perforacji wrzodu żołądka 2 lata po rozpoczęciu leczenia cynkiem. Ogółem cynk odstawiono u 2 pacjentów ze względu na występowanie działań niepożądanych.

Camarata 2019

Retrospektywna analiza danych dotyczących 59 pacjentów z chorobą Wilsona (w wieku 6-88 lat), leczonych solami cynku (w dawce 50-150 mg dziennie przez 0,8-52 lata, Me=26 lat) – u pacjentów stosowano octan cynku (n=32), glukonian cynku (n=22) oraz inne preparaty cynku (w tym siarczan cynku; n=9). Docelowy poziom

dobowego wydalania miedzi z moczem (tj. 25-100 µg/24 h) zaobserwowano u 81% pacjentów leczonych octanem cynku. Różnice w zakresie podniesienia poziomu ALT w surowicy pomiędzy poszczególnymi solami cynku nie były istotne statystycznie. Prawidłowy poziom ALT odnotowano u 77% pacjentów z docelowym i u 16% z podwyższonym (tj. >100 µg/24 h) poziomem miedzi wydalanej z moczem w ciągu doby. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego odnotowano u 6 pacjentów stosujących octan cynku, u 5 z nich dokonano zamiany na inną sól cynku. Spośród pacjentów stosujących glukonian cynku u 4 wystąpiły nudności/dyspepsja, u 3 pacjentów wystąpiła anemia.

Poza analizą retrospektywną, autorzy badania skontaktowali się z 56 pacjentami z analizowanej kohorty z prośbą o wypełnienie kwestionariusza internetowego, dotyczącego ich leczenia. Otrzymano 31 odpowiedzi. Większość pacjentów (68%) nie doświadczyła działań niepożądanych związanych ze stosowanym preparatem. Pacjenci zmieniali stosowaną sól cynku (38%) najczęściej ze względu na działania niepożądane. Większość z nich (n=11, 57%) stanowili pacjenci zastępujący terapię octanem cynku inną solą cynku (4 pacjentów ze względu na żołądkowo-jelitowe działania niepożądane, 1 ze względu na reakcję skórą, 5 zgodnie z zaleceniami lekarza, 1 ze względu na koszty). Zamiany dokonało również 6 pacjentów stosujących glukonian cynku (4 z powodu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, 1 zgodnie z zaleceniem lekarza, 1 ze względu na trudności w polykaniu) oraz 1 pacjent stosujący siarczan cynku (ze względu na rozstrój żołądka).

Autorzy badania wskazują, że stosowanie soli cynku innych niż octan może stanowić dla niego skuteczną alternatywę u wielu, ale nie u wszystkich pacjentów oraz, że otrzymane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie, która z soli cynku cechuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa.

NICE 2017

Celem przeglądu było zweryfikowanie, czy sole cynku są skuteczne, bezpieczne i kosztowo-efektywne, jako: terapia pierwszej linii u pacjentów z objawami choroby Wilsona w porównaniu z penicylaminą i trientyną; terapia skojarzona z penicylaminą lub trientyną u pacjentów nietolerujących penicylaminy lub jako terapia pierwszej linii u pacjentów z objawami chorobowymi; monoterapia u pacjentów nietolerujących penicylaminy; a także na podstawie jakich dowodów sole cynku stosowane są jako terapia podtrzymująca u pacjentów, których stan ustabilizował się lub uległ poprawie dzięki terapii trientyną.

Do przeglądu włączono 2 przeglądy systematyczne: Wiggelinkhuizen 2009 (1 badanie RCT, 12 badań obserwacyjnych), Chen 2015 (17 badań obserwacyjnych) oraz 6 badań obserwacyjnych: Członkowska 2014, Chang 2013, Wiernicka 2013, Brewer 2001, Shimizu 2010, Sinha 2008.

Autorzy przeglądu wskazują, iż brakuje wysokiej jakości dowodów pozwalających oszacować względne efekty dostępnych metod leczenia choroby Wilsona. Dostępne dowody są niskiej jakości i chociaż można je wykorzystać do ukierunkowania praktyki, nie można na ich podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Potrzebne są duże, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane kontrolowane badania lepszej jakości, porównujące dostępne opcje terapeutyczne (szczególnie trientynę – w monoterapii i w skojarzeniu z solami cynku) w leczeniu inicjującym, drugiej linii i leczeniu podtrzymującym u osób z chorobą Wilsona ogółem oraz u osób, które nie tolerują penicylaminy.

Najlepsze dostępne dowody sugerują, że stosowanie penicylaminy lub soli cynku w monoterapii jest skuteczne w leczeniu większości pacjentów z objawami choroby Wilsona. Wydaje się, że istnieje niewielka różnica między tymi opcjami terapeutycznymi, chociaż penicylamina może być lepsza niż cynk u pacjentów z objawami wątrobowymi i u pacjentów w ciężkim stanie, ponieważ działa szybciej. Działania niepożądane i wczesne pogorszenie neurologiczne wydają się występować częściej w przypadku penicylaminy niż w przypadku soli cynku. Dlatego też sole cynku mogą być preferowane u pacjentów w lepszym stanie, gdy nie jest wymagany szybki początek działania terapii. W żadnym z włączonych badań nie porównywano trientyny z solami cynku stosowanymi w monoterapii w leczeniu pacjentów z objawową chorobą Wilsona.

Z dostępnych dowodów wynika, że środki chelatujące w skojarzeniu z solami cynku wydają się być skuteczne w leczeniu większości pacjentów z objawami choroby Wilsona. Analizy sugerują jednak, że penicylamina, trientyna lub cynk stosowane w monoterapii są bardziej skuteczne niż leczenie skojarzone, a więcej pacjentów stosujących leczenie skojarzone odczuwa działania niepożądane. Nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jednak wyniki badań sugerują, że leczenie skojarzone należy rozważyć dopiero, jeśli monoterapia okaże się nieskuteczna w ograniczaniu objawów choroby. Należy również uważnie monitorować pacjentów leczonych terapią skojarzoną pod kątem działań niepożądanych. Badania sugerują także, że sole cynku stosowane w monoterapii są skuteczne jako leczenie podtrzymujące choroby Wilsona u osób, które wcześniej przyjmowały sole cynku w skojarzeniu z penicylaminą lub trientyną.

Działania niepożądane soli cynku to na ogół łagodne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które ustępują w miarę kontynuowania leczenia. Niekorzystne działanie siarczanu cynku może czasami być poważne u dzieci, które należy uważnie obserwować.

W badaniach włączonych do przeglądu stosowano głównie siarczan cynku lub octan cynku. Nie jest jasne, czy jedna z tych soli jest bardziej skuteczna niż druga, jednak octan cynku może być lepiej tolerowany niż siarczan cynku. W Wielkiej Brytanii octan cynku jest jedyną solą cynku zarejestrowaną w leczeniu choroby Wilsona.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych, stanowiących dowody niskiej jakości. W większości z nich zwraca się uwagę na brak doniesień w postaci badań RCT, które umożliwiłyby wiarygodną ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania octanu cynku w leczeniu choroby Wilsona.

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że terapia solami cynku prowadzi do poprawy stanu pacjentów objawowych oraz zapobiega ich wystąpieniu u pacjentów bezobjawowych. W większości badań zaobserwowano spadek poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem oraz poziomu wolnej miedzi w surowicy. Preparaty soli cynku prowadziły do wystąpienia działań niepożądanych głównie w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiają jednoznacznego wskazania, która z soli cynku (octan, siarczan, glukonian) cechuje się większą skutecznością oraz lepszym profilem bezpieczeństwa.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2019 nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Wilzin, sprowadzanego w ramach importu docelowego.

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

Na podstawie danych przekazanych przez MZ oszacowano, że koszt brutto jednego opakowania produktu leczniczego Wilzin (octan cynku) 25 mg wynosi 1 243 zł.

Tabela 10. Koszty produktów leczniczych zawierających sole cynku w przeliczeniu na koszt terapii jednego pacjenta

Interwencja	Produkt	Wielkość opakowania, dawka, cena	Koszt 1 kaps./tabl. [zł]	Dawkowanie		Koszt dzienny [zł]	Koszt miesięczny ^h [zł]	Koszt roczny ⁱ [zł]
				< 6 r.ż.	> 6 r.ż.			
Oceniana interwencja	Wilzin ^a	250 kaps., 25 mg, 1 243 zł	4,97	< 6 r.ż.	2 kaps./dz. (50 mg)	9,94	298,32	3 632,05
				6-16 r.ż.	3 kaps./dz. (75 mg)	14,92	447,48	5 448,07
				> 16 r.ż. ^b	6 kaps./dz. (150 mg)	29,83	894,96	10 896,14
Komparator	Zincteral	50 tabl., 45 mg, 10,39 zł ^e	0,21	< 6 r.ż. ^c	bd	-	-	-
				6-16 r.ż. ^c	bd	-	-	-
				> 16 r.ż. ^c	4 tabl./dz. (180 mg)	0,83	24,94	303,60
Inne sole cynku (preparaty OTC niezarejestrowane w chorobie Wilsona)	Zincas forte ^d	50 tabl., 27 mg, 11,48 zł ^f	0,23	< 6 r.ż.	2 tabl./dz. (54 mg)	0,46	13,78	167,72
				6-16 r.ż.	3 tabl./dz. (81 mg)	0,69	20,66	251,58
				> 16 r.ż.	6 tabl./dz. (162 mg)	1,38	41,33	503,17
	Zinkorot ^d	50 tabl., 25 mg, 35,00 zł ^g	0,70	< 6 r.ż.	2 tabl./dz. (50 mg)	1,40	42,00	511,35
				6-16 r.ż.	3 tabl./dz. (75 mg)	2,10	63,00	767,03
				> 16 r.ż.	6 tabl./dz. (150 mg)	4,20	126,00	1534,05

^a dawkowanie zgodnie z ChPL Wilzin

^b pacjenci w wieku od 16 lat oraz młodsi o masie ciała >57 kg

^c ChPL Zincteral zawiera dawkowanie dla osób dorosłych z chorobą Wilsona, nie zawiera natomiast dawkowania u dzieci i młodzieży

^d w związku z brakiem rejestracji w chorobie Wilsona produktów leczniczych Zincas forte oraz Zinkorot do oszacowań wykorzystano dawkowanie wg ChPL Wilzin oraz opinii prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej

^e cena zaczerpnięta z <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/48213,Zincteral-tabletki-powlekanie> [dostęp: 10.01.2020 r.]

^f cena zaczerpnięta z <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/48212,Zincas-forte-tabletki> [dostęp: 10.01.2020 r.]

^g cena zaczerpnięta z <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/97812,Zinkorot-tabletki> [dostęp: 10.01.2020 r.]

^h miesiąc = 30 dni

ⁱ rok = 365,25 dnia

W celu oszacowania prognozowanych wydatków na refundację produktu leczniczego Wilzin wykorzystano dane NFZ oraz szacunki ekspertów klinicznych. Zdaniem prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej produkt leczniczy Wilzin mógłby być refundowany u ok. 1%-5% chorych, natomiast wg prof. dr hab. n. med. Joanny Pawłowskiej – u 10-30% chorych, przy czym rzeczywistą korzyść odniesie ok. 10% pacjentów leczonych Zincteralem, u których wystąpiła nietolerancja na lek (rozdz. 3.2 i rozdz. 5). Mając na uwadze powyższe, w celu oszacowania wariantu minimalnego posłużono się opinią prof. Członkowskiej, natomiast w celu oszacowania wariantu maksymalnego – opinią prof. Pawłowskiej. Na podstawie liczby pacjentów z chorobą Wilsona z 2018 r. (rozdz. 3.2) oraz zakładając, że pacjenci z chorobą Wilsona, u których nie refundowano penicylaminy przyjmują produkt leczniczy Zinctral przyjęto, że minimalna liczba pacjentów u których może być refundowany octan cynku wynosi 6 pacjentów (1 pacjent w wieku 6-16 lat i 5 pacjentów w wieku >16 r.ż.), natomiast liczba maksymalna – 40 (2 pacjentów w wieku < 6 r.ż.; 8 pacjentów w wieku 6-16 lat i 30 pacjentów w wieku > 16 r.ż.).

Tabela 11. Koszty produktów leczniczych zawierających sole cynk z uwzględnieniem szacunkowej wielkości populacji docelowej

Liczba pacjentów	Oceniana interwencja	Komparator	Inne sole cynku (preparaty OTC niezarejestrowane w chorobie Wilsona)	
	Wilzin	Zincteral ^c	Zincas forte	Zinkorot
Koszt miesięczny^a				
Min = 6	4 922,28	124,68	227,30	693,00
Max = 40	31 025,28	748,08	1 432,70	4 368,00
Koszt roczny^b				
Min = 6	59 928,76	1 517,98	2 767,43	8 437,28
Max = 40	377 732,78	9 107,87	17 443,17	53 180,40

^a miesiąc = 30 dni

^b rok = 365,25 dnia

^c ze względu na brak dawkowania dla pacjentów < 16. r. ż. W ChPL Zincteral, w oszacowaniach nie uwzględniono tej populacji pacjentów

Zgodnie z oszacowaniami analityków AOTMiT roczne koszty refundacji produktu leczniczego Wilzin mogą wynieść od ok. 60 tys. zł do ok. 378 tys. zł.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak PLD.46434.6680.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 28.11.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Wilzin (octan cynku), 25 mg, we wskazaniu: Choroba Wilsona.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium RP jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.).

W dn. 8.01.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 8.01.2020 r. (znak: PLD.46434.6680.2019.3.SG) zawierające informacje odnośnie ceny produktu leczniczego Wilzin (octan cynku), 25 mg, oraz potwierdzenie, że produkt jest niedostępny w obrocie na terytorium RP, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 30.12.2019 r. (znak: OT.4311.22.2019.AKP.2).

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.

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 i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania 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 początkowe leczenie farmakologiczne pacjentów z objawami choroby Wilsona powinno zawierać związki chelatujące: D-penicylaminę lub trientynę. Ponadto w początkowym leczeniu chorych w fazie bezobjawowej oraz w podtrzymującym leczeniu chorych na postać neurologiczną można zastosować sole cynku, przy czym jedynie wytyczne ESPGHAN 2018 wskazują, że preferowane są octany cynku. Istotnym elementem leczenia choroby Wilsona jest także ograniczenie spożywania żywności i wody o wysokim stężeniu miedzi, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

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

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację francuską HAS 2005, w której rekomendowano stosowanie produktu leczniczego Wilzin w lecznictwie zamkniętym.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu została wykonana w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych, stanowiących dowody niskiej jakości. W większości z nich zwraca się uwagę na brak doniesień w postaci badań RCT, które umożliwiłyby wiarygodną ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania octanu cynku w leczeniu choroby Wilsona.

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że terapia solami cynku prowadzi do poprawy stanu pacjentów objawowych oraz zapobiega ich wystąpieniu u pacjentów bezobjawowych. W większości badań zaobserwowano

spadek poziomu dobowego wydalania miedzi z moczem oraz poziomu wolnej miedzi w surowicy. Preparaty soli cynku prowadziły do wystąpienia działań niepożądanych głównie w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiają jednoznacznego wskazania, która z soli cynku (octan, siarczan, glukonian) cechuje się większą skutecznością oraz lepszym profilem bezpieczeństwa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W celu oszacowania prognozowanych wydatków na refundację produktu leczniczego Wilzin wykorzystano dane NFZ oraz szacunki ekspertów klinicznych. Zdaniem prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej produkt leczniczy Wilzin mógłby być refundowany u ok. 1%-5% chorych, natomiast wg prof. dr hab. n. med. Joanny Pawłowskiej – u 10-30% chorych, przy czym rzeczywistą korzyść odniesie ok. 10% pacjentów leczonych Zincteralem, u których wystąpiła nietolerancja na lek (rozd. 3.2 i rozdz. 5). Mając na uwadze powyższe, w celu oszacowania wariantu minimalnego posłużono się opinią prof. Członkowskiej, natomiast w celu oszacowania wariantu maksymalnego – opinią prof. Pawłowskiej. Na podstawie liczby pacjentów z chorobą Wilsona z 2018 r. (rozd. 3.2) oraz zakładając, że pacjenci z chorobą Wilsona, u których nie refundowano penicylaminy przyjmują produkt leczniczy Zinctral przyjęto, że minimalna liczba pacjentów u których może być refundowany octan cynku wynosi 6 pacjentów (1 pacjent w wieku 6-16 lat i 5 pacjentów w wieku >16 r.ż.), natomiast liczba maksymalna – 40 (2 pacjentów w wieku < 6 r.ż.; 8 pacjentów w wieku 6-16 lat i 30 pacjentów w wieku > 16 r.ż.).

Zgodnie z oszacowaniami analityków AOTMiT roczne koszty refundacji produktu leczniczego Wilzin mogą wynieść od ok. 60 tys. zł do ok. 378 tys. zł.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Anny Członkowskiej powszechnie wykorzystywaną w leczeniu choroby Wilsona solą cynku jest w Polsce siarczan cynku (Zincteral), zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, jednak nierefundowany ze środków publicznych. Ekspert wskazuje również, iż *nie ma żadnych dowodów, że octan cynku (Wilzin) jest lepszy od siarczanu lub innych preparatów oraz, że w przypadku nietolerancji Zincteralu można zmienić sposób podawania (po lub z jedzeniem), podać inhibitor pompy protonowej, podać Cuprenil. Nietolerancja Cuprenilu jest też rzadka.* Zdaniem eksperta Wilzin powinien być stosowany w subpopulacji pacjentów, u których występuje *rzeczywista nietolerancja Zincteralu i Cuprenilu.* Również prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska jako alternatywną sól cynku wskazała siarczan cynku, zdaniem pani profesor stosowany u ok. 60% populacji. Według eksperta *korzyść ze stosowania Wilzinu odniesie ok. 10% populacji ze złą tolerancją Zincteralu. Octan cynku jest podobnie skuteczny, ale lepiej tolerowany. Dlatego można zastąpić siarczan cynku octanem w całej leczonej populacji lub tylko w jej części – kalkulacje są zależne od tych decyzji.*

12. Źródła

Badania wtórne	
Anderson 1998	Anderson L. et al. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 1998, 32.1: 78-87.
NICE 2017	Evidence review: Zinc salts for Wilson's disease https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/NICE-Communities/Medicines-prescribing/ER-NHSE-zinc-wilsons-disease.pdf [dostęp: 14.01.2020 r.]
Badania pierwotne	
Brewer 1998	Brewer G. J. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. <i>Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> , 1998, 132.4: 264-278.
Brewer 2001	Brewer G. J. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. <i>Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> , 2001, 137.3: 191-198.
Bruha 2011	Bruha R. et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. <i>Liver International</i> , 2011, 31.1: 83-91.
Santiago 2015	Santiago R. et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> , 2015, 61.6: 613-618.
Camarata 2019	Camarata M. A. et al. Zinc maintenance therapy for Wilson disease: a comparison between zinc acetate and alternative zinc preparations. <i>Hepatology communications</i> , 2019, 3.8: 1151-1158.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AASLD 2008	Roberts E. A. et al. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. <i>Hepatology</i> , 2008, 47.6: 2089-2111.
EASL 2012	EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. <i>Journal of hepatology</i> , 2012, 56.3: 671-685.
ESPHAGAN 2018	Socha P. et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> , 2018, 66.2: 334-344.
HAS 2005	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032326.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Wilzin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wilzin
ChPL Zincteral	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zincteral
ChPL Zincas forte	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zincas forte
ChPL Zincorot	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zincorot
OT.4311.28.2018	Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.28.2018

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 3.01.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((Wilson Disease[Title/Abstract]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR Wilsons Disease[Title/Abstract]	5826
2	"Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]	5724
3	"Zinc Acetate"[Mesh]	248
4	((("Zinc Acetate"[Title/Abstract]) OR wilzin[Title/Abstract]) OR galzin[Title/Abstract])	863
5	Search ("Zinc Acetate"[Mesh]) OR (((("Zinc Acetate"[Title/Abstract]) OR wilzin[Title/Abstract]) OR galzin[Title/Abstract]))	971
6	((((Wilson Disease[Title/Abstract]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR Wilsons Disease[Title/Abstract])) OR "Hepatolenticular Degeneration"[Mesh]	7467
7	Search ((((((Wilson Disease[Title/Abstract]) OR Wilson's Disease[Title/Abstract]) OR Wilsons Disease[Title/Abstract])) OR "Hepatolenticular Degeneration"[Mesh])) AND (("Zinc Acetate"[Mesh]) OR (((("Zinc Acetate"[Title/Abstract]) OR wilzin[Title/Abstract]) OR galzin[Title/Abstract])))	61

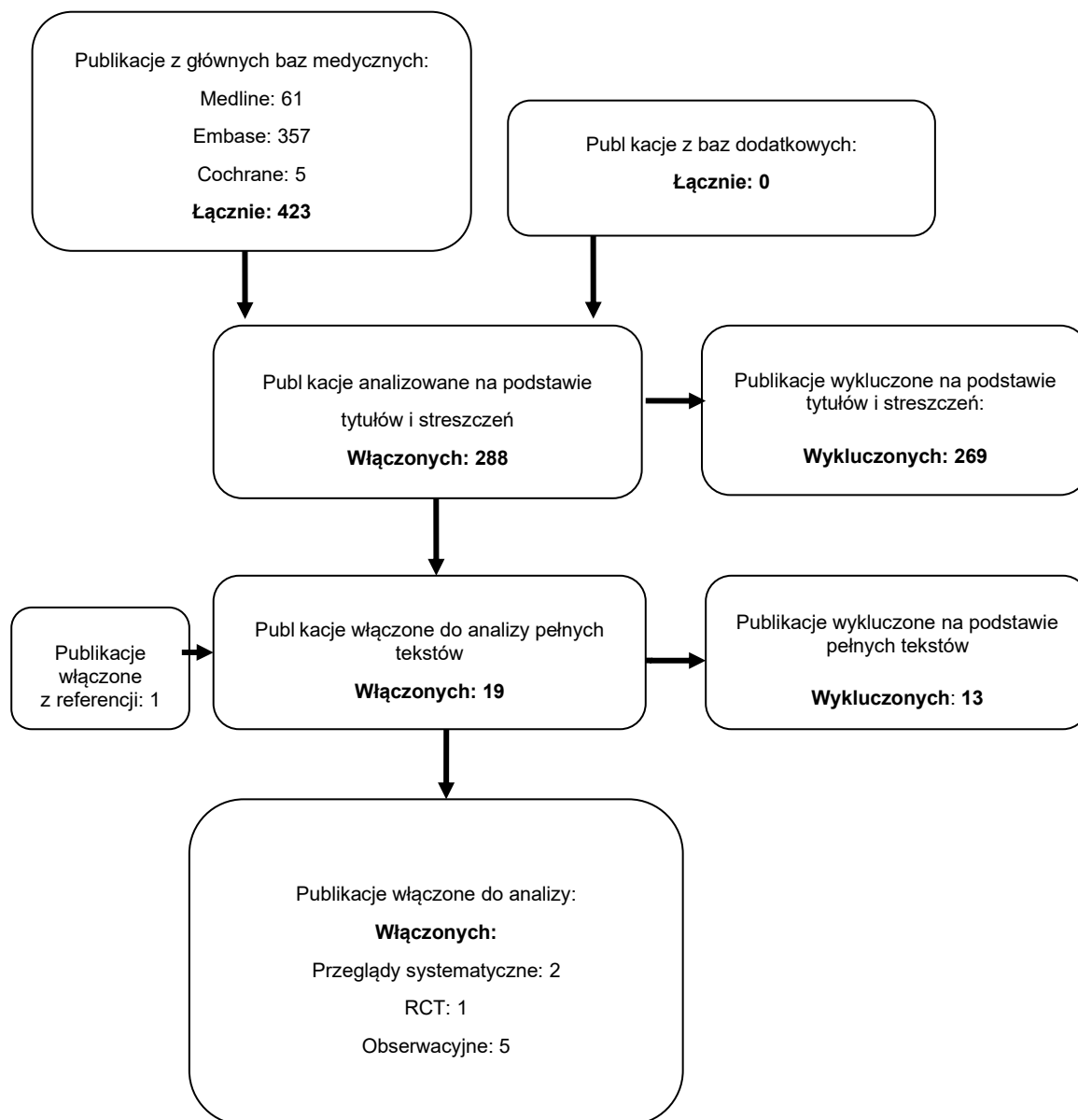
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 3.01.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Wilson disease	15314
2	exp zinc acetate	1700
3	Wilson Disease.ab,kf,ti.	4629
4	Wilson's Disease.ab,kf,ti.	10786
5	Wilson's Disease.ab,kf,ti.	10786
6	3 or 4 or 5	15078
7	zinc acetate.ab,kf,ti.	1923
8	wilzin.ab,kf,ti.	7
9	galzin.ab,kf,ti.	5
10	7 or 8 or 9	1926
11	1 or 6	19579
12	2 or 10	2865
13	11 and 12	357

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 3.01.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Hepatolenticular Degeneration] explode all trees	28
2	MeSH descriptor: [Zinc Acetate] explode all trees	24
3	(Wilson Disease):ti,ab,kw OR (Wilson's Disease):ti,ab,kw OR (Wilson's Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	188
4	(zinc acetate):ti,ab,kw OR (wilzin):ti,ab,kw OR (galzin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	160
5	#1 or #3	193
6	#2 or #4	160
7	#5 and #6	5

Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



13.2. Refundowane technologie alternatywne

Tabela 15. Produkty lecznicze zawierające substancje stosowane w leczeniu Choroby Wilsona refundowane w ramach refundacji aptecznej (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2019 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Penicillaminum	Cuprenil, tabl. powl., 250 mg	Choroba Wilsona	47,74	50,13	59,64	ryczałt	3,20

CZN – cena zbytu netto; UCZ – rządowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy