



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją
leków Cuprior (trientyna)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.46.2020

Data ukończenia: 14.01.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GMP-Orphan SA.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GMP-Orphan SA. 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. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GMP-Orphan SA.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRReports	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotranferaza asparaginianowa
AUC	ang. area under the curve – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie
AUC-∞	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ekstrapolowane do nieskończoności
AUC-t	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego pomiaru stężenia w czasie t
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
C_{max}	stężenie maksymalne substancji czynnej
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAT	N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetramina
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	europejski kwestionariusz dotyczący jakości życia (The European Quality of Life 5-Dimensions)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	ryzyko względne (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LSGM	średnia geometryczna najmniejszych kwadratów (least-squares geometric mean)
LY	lata życia (life years)
MAT	N(1)-acetylotrietylenotetramina
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

N	liczba chorych w grupie
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PT	czas protrombinowy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
$t_{1/2}$	biologiczny czas półtrwania leku
$t_{1/2\beta}$	czas połowicznej eliminacji
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
t_{max}	czas, po którym osiągnięte jest stężenie maksymalne substancji czynnej
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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
λz	ostatnia stała szybkości eliminacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	9
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	9
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68
14.	Źródła.....	69
15.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.11.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.684.2020.15.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cuprior (trientyna) tabletki powlekane, 150 mg, 72 tabl., EAN: 05350626000102
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cuprior, tabletki powlekane, 150 mg –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego.
-

Podmiot odpowiedzialny

GMP-Orphan
27-29 rue du Fraubourg Saint-Jaques
75014 Paryż
Francja

Wnioskodawca

GMP-Orphan
27-29 rue du Fraubourg Saint-Jaques
75014 Paryż
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.11.2020 r., znak PLR.4500.684.2020.15.MN, (data wpływu do AOTMiT 16.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.12.2020 r., znak OT.4331.46.2020.KSM.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 22.12.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. ██████████. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24.06.2020 r.
- Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. ██████████. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21.12.2020 r.
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. ██████████. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21.12.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. ██████████. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 22.06.2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cuprior (trientyna), tabletki powlekane, 150 mg, 72 tabl., EAN: 05350626000102
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX12.
Substancja czynna	trientyna
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Cuprior
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trientyna jest środkiem chelatującym miedź, którego zasadniczy mechanizm działania polega na eliminacji wchłoniętej miedzi z organizmu poprzez utworzenie trwałego kompleksu, który jest następnie eliminowany poprzez wydalanie z moczem. Trientyna może także chelatować miedź w układzie pokarmowym i w ten sposób hamować wchłanianie miedzi.

Źródło: ChPL Cuprior <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cuprior> (data ostatniej aktualizacji: 21.09.2020 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05.09.2017 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Cuprior jest przeznaczony do leczenia choroby Wilsona u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Źródło: ChPL Cuprior <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cuprior> (data ostatniej aktualizacji: 21.09.2020 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia, produkt leczniczy Cuprior (trientyna), nie podlegała wcześniej ocenie w Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cuprior, tabletki powlekane, 150 mg -
-------------------------------------	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Wnioskowane utworzenie nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji: 1) rozpoznanie choroby Wilsona; 2) wiek \geq 5 lat; 3) stwierdzona nietolerancja leczenia D-penicylaminą i siarczanem cynku; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych; 2) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; 3) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich; 4) ciąża – z wyłączeniem przypadków, gdy korzyści związane z leczeniem przeważają nad ryzykiem dla pacjentki oraz płodu; 5) karmienie piersią; 6) brak poprawy neurologicznej, definiowany jako utrzymanie stanu w skali UWDRS, po 6 – 12 miesiącach leczenia; 7) poprawa kliniczna utrzymująca się przez co najmniej 6 miesięcy (w skali UWDRS)..
Dawkowanie w programie lekowym	Zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	1) badanie fizykalne, 2) badanie neurologiczne (ocena stanu w skali UWDRS II i III, jeżeli obecne są zaburzenia neurologiczne), 3) badanie oka w lampie szczelinowej w celu stwierdzenia obecności pierścienia Kaysera-Fleischera, 4) badanie ogólne moczu, 5) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, 6) stężenie miedzi wolnej, całkowitej i ceruloplazminy w osoczu, 7) czas protrombinowy (PT), 8) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), 9) aminotransferaza asparaginowa (AspAT), 10) aminotransferaza alaninowa (AIAT), 11) bilirubina całkowita i bezpośrednia, 12) USG wątroby, 13) MRI głowy u pacjentów z objawami neurologicznymi, pierścieniem Kaysera Fleischera oraz u pacjentów w wieku powyżej 20 lat.
Monitorowanie leczenia	Badania przeprowadzane w pierwszym roku co 3 miesiące (w przypadku wskazań klinicznych monitorowanie może odbywać się częściej), w drugim roku co pół roku, a następnie raz w roku: 1) badanie fizykalne, 2) badanie neurologiczne, 3) ilościowe oznaczenie miedzi w dobowej zbiorce moczu, 4) badanie ogólne moczu, 5) morfologia, 6) stężenie miedzi wolnej, całkowitej i ceruloplazminy w osoczu, 7) czas protrombinowy (PT),

	<p>8) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), 9) aminotransferaza asparaginowa (AspAT), 10) aminotransferaza alaninowa (AlAT), 11) bilirubina całkowita i bezpośrednia, 12) USG wątroby.</p> <p>Badania przeprowadzone raz w roku: 1) badanie pierścienia Kaysera Fleischera (u pacjentów, u których stwierdzono jego obecność) w lampie szczelinowej.</p> <p>Ponadto w ramach monitorowania wykonuje się MRI głowy w przypadku pogorszenia neurologicznego oraz przed zakończeniem leczenia (u osób którym wykonywano MRI przed rozpoczęciem leczenia).</p> <p>W szczególnych przypadkach np. chorób nerek, małych dzieci czy obawy o niesubordynację pacjenta monitorowanie pacjenta może odbywać się z większą częstotliwością, a badania laboratoryjne dostosowywać do potrzeby.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”.

Komentarz AOTMiT:

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10: **E83.01**, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10: E83.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej oraz poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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.4311.22.2019

Etiologia i patogenez

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.4311.22.2019

Epidemiologia

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: Orphanet 2020

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 śledziona,
 - 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).

Źródło: Tarnacka 2008

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 roku¹ zaleca się natomiast korzystanie z kryteriów ustalonych w 2001 roku², które polegają na punktowej ocenie kilku parametrów:

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

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

- 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.4311.22.2019

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.

1. Zaleca się abstynencję alkoholową oraz unikanie pokarmów o dużej zawartości miedzi, takich jak orzechy, czekolada, soja, grzyby, wątroba, małże.

2. U wszystkich chorych stosuje się bezterminowo farmakoterapię (również w okresie ciąży):

- w leczeniu początkowym – środek chelatujący miedź – penicylamina p.o. (Cuprenil) 250–500 mg/d, zwiększana o 250 mg co 4–7 dni do dawki 1,5–2,0 g/d w 4 dawkach podzielonych; wskazana suplementacja witaminy B6 25–50 mg/d, w ciąży zmniejszona dawka leku chelatującego o 25–50% (lekiem lepiej tolerowanym od penicylaminy jest niedostępna w Polsce trietylenotetramina [trientyna] p.o. 1–2 g/d)
- w leczeniu podtrzymującym albo uzupełniającym w skojarzeniu z lekiem chelatującym, a jako jedyne leczenie u chorych bez objawów klinicznych lub nietolerujących leków chelatujących, lub niemogących ich przyjmować z powodu przeciwwskazań – cynk p.o. 75–250 mg/d w 2–3 dawkach podzielonych (hamuje wchłanianie miedzi w przewodzie pokarmowym; w ciąży takie samo dawkowanie).

3. Przeszczepienie wątroby jest wskazane w ostrej niewydolności wątroby ze wskaźnikiem rokowniczym ≥ 11 i w niewyrównanej marskości odpornej na leczenie. Po przeszczepieniu wątroby chorzy nie wymagają dalszego leczenia choroby Wilsona.

Źródło: OT.4311.22.2019

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: E83.0 według danych pochodzących z bazy NFZ. Należy nadmienić, iż w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta) rozpoznanie E83.0 dotyczy zarówno chorych na chorobę Wilsona jak i chorobę Menkesa.

Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem ICD-10: E83.0 wg danych NFZ (dane otrzymane dnia: 11.01.2021 r.)

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
E83.0	352	404	379	432	566	636	376

Dane otrzymane od MZ

W tabeli poniżej przedstawiono dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia pismem znak: PLD.45340.1.2021.KW dnia 12.01.2021 r. (wraz w uzupełnieniu przekazanym mailowo dnia 13.01.2021 r.). Zgodnie z informacjami z pisma *analizę przygotowano na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania choroby.*

Tabela 6. Zestawienie - import docelowy produktów leczniczych we wskazaniu: choroba Wilsona w latach 2018-2020

Nazwa produktu leczniczego	Dawka, postać	Liczba sprowadzonych opakowań (wyłącznie import)	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wniosków refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Cuprior	150 mg, tabletki powlekane	3 opakowania po 72 tabl. + 200 tabletek	3	2	1	10-11 lat	3 opakowania po 72 tabl. + 200 tabletek	106 420,89*
Syprine	250 mg, kapsułka	11 opakowań	2	3	1	9-10 lat	8 opakowań po 100 kapsulek	864 000,00**
Wilzin	25 mg, kapsułka twarda	14 opakowań po 250 kapsulek	2	0	-	-	-	-

* Cena jednostkowa Cuprior, tabletki powlekane 150 mg to **średnia** cena netto sprzedaży leku do apteki i wynosi ona 18 419 zł netto za 1 opakowanie (opakowanie á 72 tabletki) (dane pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dn. 11.01.2021 r.). Wskazana cena zawiera marżę hurtową[^]. Nazwa wytwórcy: GMP-Orphan.

** Cena jednostkowa Syprine, kapsułka 250 mg to **średnia** cena netto sprzedaży leku do apteki i wynosi ona 108 000 zł netto za 1 opakowanie (opakowanie á 100 kapsulek) (dane pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dn. 11.01.2021 r.). Wskazana cena zawiera marżę hurtową[^]. Nazwa wytwórcy: Bausch.

[^] zgodnie z informacją przekazaną przez hurtownię farmaceutyczną Komtur z uwagi na wiele czynników marża hurtowa nie posiada wartości stałej (zwykle wartość ta waha się do 10-15%).

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta.

Tabela 7. Oszacowania własne ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Subpopulacja	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
Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska – Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie			
Liczba wszystkich chorych na chorobę Wilsona	Około 1000	20-30	Programem: 1-2%
Liczba chorych na chorobę Wilsona wymagających leczenia	Wszyscy, od rozpoznania do zgonu, z wyjątkiem leczonych przeszczepem wątroby	Wszyscy żyjący	
Liczba chorych na chorobę Wilsona z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii D-penicylaminą	10-15%		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 21.12.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- 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.espgghan.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 internetowa Google (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 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AASLD 2008 Aktualizacja: 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 przerwane, chyba że pacjent otrzyma przeszczep wątroby (klasa I, poziom B).</p> <p>Jakość rekomendacji: Klasa I - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystna, użyteczna i skuteczna Klasa II - Warunki, dla których istnieją sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia Klasa IIa - Ciężar dowodów / opinii przemawia na korzyść przydatności / skuteczności Klasa IIb - Przydatność / skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów / opinii Klasa III - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że ocena / procedura / leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne / skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe</p> <p>Poziom dowodów: A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych C - Tylko zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EASL 2012 (Europa)	<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><u>System GRADE:</u> Siła rekomendacji A – wysoka jakość dowodów B – umiarkowana jakość dowodów C – niska jakość dowodów 1 – silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja</p> <p><u>System AASLD:</u> Jakość rekomendacji: Klasa I - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystna, użyteczna i skuteczna Klasa II - Warunki, dla których istnieją sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia Klasa IIa - Ciężar dowodów / opinii przemawia na korzyść przydatności / skuteczności Klasa IIb - Przydatność / skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów / opinii Klasa III - Warunki, dla których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że ocena / procedura / leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne / skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe</p> <p>Poziom dowodów: A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych C - Tylko zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki</p>
ESPGHAN 2018 (Europa)	<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 odlegającymi 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> <p><u>System GRADE:</u> Siła rekomendacji A – wysoka jakość dowodów B – umiarkowana jakość dowodów C – niska jakość dowodów 1 – silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja</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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Opinia eksperta:	Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska – Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie			
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
	D-penicylamina (Cuprenil)	Okolo 50%	1% mniej	równoważne
	Siarczan cynku (Zincteral)	Okolo 50%	1% mniej	równoważne
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>„Cuprenil jest stosowany w Polsce od lat 70, a Zincteral od lat 80.</p> <p><i>Efekt terapeutyczny zależy głównie od zaawansowania postępu choroby w chwili rozpoznania (późna diagnoza – główną przyczyną niepowodzeń). W niektórych - rzadkich przypadkach naturalny postęp choroby jest bardzo szybki i leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy. W przypadkach wątrobowych alternatywą jest przeszczep wątroby. W przypadkach neurologicznych próba zmiany leku.</i></p> <p><i>W początkowej fazie leczenia podczas podawania Cupreniu, (rzadziej Zincteralu) może nastąpić gwałtowne pogorszenie neurologiczne. Z tego powodu leczenie Cuprenilem niezależnie od formy klinicznej (neurologiczna czy wątrobową) leczenie rozpoczyna się bardzo powoli. Nawet u osób bez objawów neurologicznych szybkie podanie leku może wywołać duże pogorszenie neurologiczne (często nieodwracalne). Pogorszenie po podaniu Zincteralu jest rzadsze. Należy przy tym pamiętać, że gwałtowne pogorszenie może wystąpić nie tylko jako działanie niepożądane leku antymiedziowego, ale może być wynikiem gwałtownego naturalnego postępu choroby, jak również być wywołane lekami objawowymi (np. neuroleptyki, antydepresanty i inne). Analiza przyczyny pogorszenia i braku sukcesu w początkowej fazie choroby wymaga bardzo wnikliwej obserwacji chorego i doświadczenia.</i></p> <p><i>W przypadkach z objawami wątrobowymi rozpoczynamy najczęściej leczenie Cuprenilem (powoli) w przypadkach z objawami neurologicznymi Zincteralem, ale nie jest to wskazanie poparte randomizowanymi badaniami klinicznymi, wynika z badan obserwacyjnych...</i></p> <p><i>Naturalną reakcją na pogorzenia choroby Wilsona jest zmiana leku. Chociaż nie zawsze to pomaga. Oba leki powodują też charakterystyczne dla tych leków objawy niepożądane, niezwiązane z pogorszeniem neurologicznym i wtedy konieczna jest zmiana leku.</i></p> <p><i>Triennio zarówno dwuchlorowodorek (Syprine) jak i dwuchlorowodorek (Cuprior) są lekami chelatującymi. Po podaniu Syprine obserwowane są też pogorszenia neurologiczne jak w przypadku d-penicylaminy. Nie ma dowodów, że lek ten poprawia stan kliniczny w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego przy leczeniu d-penicylaminą czy solami cynku.</i></p> <p><i>Syprine i inne formy trientyny kilkakrotnie w ciężkich przypadkach sprowadzaliśmy na import docelowy, bez efektu.</i></p> <p><i>Cuprior, poza badaniem klinicznym nie był stosowany przez mój zespół.”</i></p>			
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>„Poprawę w diagnostyce i leczeniu można uzyskać poprzez stworzenie ośrodków referencyjnych obejmujących opieką zarówno dzieci jak i dorosłych z postaciami wątrobowymi i neurologicznymi choroby. Wczesna kliniczna diagnostyka, jak i diagnostyka przypadków przedklinicznych (głównie rodzeństwo chorych - 25% ryzyko choroby, ale też i dzieci chorych - 4% ryzyko) zapobiega rozwojowi objawów choroby.</p> <p><i>Pacjenci leczeni wymagają okresowej kontroli klinicznej jak i laboratoryjnej (metabolizm miedzi, badania podstawowe laboratoryjne). Regularne leczenie jest podstawą skuteczności terapii farmakologicznej, którą należy prowadzić przez całe życie.</i></p> <p><i>Brak wydzielonego programu obejmującego kompleksową diagnostykę i długofalową opiekę nad chorymi, zwiększa ryzyko późnej diagnozy i niepowodzeń terapeutycznych. Konieczne jest zarejestrowanie i finansowanie ośrodków referencyjnych.</i></p> <p><i>Mimo wielokrotnego składania wniosków do NFZ i MZ postulat nie jest realizowany.</i></p> <p><i>Proponowany program lekowy nie stanowi zasadniczego rozwiązania problemu diagnostyki i długofalowej opieki nad chorymi.”</i></p>			
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>„W przypadkach braku skuteczności przy leczeniu Cuprenilem i Zicteralem można zastosować tylko tytułem próby trientynę. Próby takie podejmowałam kilkakrotnie z Syprine na przestrzeni ostatnich 30 lat, bez obserwowania pozytywnego efektu.</p> <p><i>W przypadku objawów niepożądanych alternatywą jest leczenie Zincteralem. Lek ten zarówno w terapii początkowej jak i podtrzymującej jest wysoce skuteczny, w stopniu zbliżonym do Cuprenilu.</i></p> <p><i>Brak jest porównawczych badań, kontrolowanych skuteczności terapeutycznej D-penicylaminy, - soli cynku czy trientyny. Analiza różnych badan obserwacyjnych wskazuje jednak, że leki te mają zbliżoną efektywność.”</i></p>			
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem	<p>„Brak doświadczenia klinicznego może doprowadzić do niepotrzebnego długoterminowego stosowania leku. Ocena efektu wymaga doświadczenia.</p>			

refundacją ocenianej technologii	<p>W przypadkach gdy nastąpiło gwałtowne pogorszenie neurologiczne na początku leczenia (zaliczane również do działań niepożądanych) przy leczeniu pierwszym lekiem (Cuprenil) należy zmienić lek na Zincteral (i odwrotnie Zinctreal na Cuprenil), a dopiero jak po 3-6 m. można rozważyć podanie Cuprioru.</p> <p>Jeżeli nie nastąpi po 6 -12m.przy leczeniu Cupriorem poprawa neurologiczna, należy przerwać leczenie (nie można oczekiwać poprawy) i powrócić do leczenia Zincteralem lub Cuprenilem (punkt 6 kryteria wyłączenia).</p> <p>Jeżeli uzyskamy poprawę neurologiczną przy stosowaniu Cuprioru trwającą co najmniej 6 m. powinno się rozważyć przejście do leczenia podtrzymującego Zincteralem (punkt 7 kryteria wyłączenia).</p> <p>Jedynie działania niepożądane (nieneurologiczne) typowe dla Zincteralu i dla Cuprenilu uniemożliwiające stosowanie obu tych leków, uzasadnia stosowanie trientyny przewlekłe.</p> <p>Trzeba podkreślić, że pogorszenie neurologiczne po stabilizacji stanu (po kilku miesiącach lub latach leczenia) jest najczęściej wynikiem przerwania leczenia przez pacjenta lub zastosowania innych leków (np. psychotropowych), urazu, operacji, czy narażenia na toksyny.</p> <p>Również nieregularne leczenie doprowadza do narastania objawów wątrobowych, często gwałtownych wymagających transplantacji.</p> <p>Dlatego u pacjentów dłużej leczonych w przypadku pogorszenia podanie trientyny nie jest uzasadnione. Cena leku jest bardzo wysoka. Pochopne podanie leku nie spowoduje poprawy efektów leczenia, a narazi budżet na ogromne koszty."</p>
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje):	<p>1) która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii <i>„Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie i występuje gwałtowne pogorszenie neurologiczne. W naszej długoletniej obserwacji nie mieliśmy chorego, u którego występowały działania niepożądane zarówno po podaniu Cuprenilu jak i Zincteralu, uniemożliwiające leczenie.”</i></p> <p>2) która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii <i>„Zdecydowana większość pacjentów. To odnosi się do sytuacji w Polsce. W wielu krajach różnica cenowa trientyny w porównaniu do D-penicylaminy i soli cynku, nie jest tak duża, więc przy zbliżonej efektywności tych leków we wczesnej fazie choroby jak i w przewlekłym leczeniu wybór leku jest w dużej mierze zależny od preferencji i doświadczenia lekarza. Zależy też od ubezpieczenia pacjenta. Działania niepożądane w tym pogorszenia neurologiczne są przy wszystkich lekach.”</i></p>
Istotne kliniczne punkty końcowe w ocenianym wskazaniu oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego (różnica istotna klinicznie)	<ul style="list-style-type: none"> • „Poprawa stanu neurologicznego, uzyskanie samodzielności” – „Poprawa samodzielności u osób z objawami neurologicznymi” <ul style="list-style-type: none"> • „Poprawa funkcji wątroby” – „Poprawa funkcji wątroby- poprawa stanu ogólnego” • „Nierozwinięcie się objawów klinicznych u osób bezobjawowych (zdiagnozowanych na podstawie badania rodzin)” <ul style="list-style-type: none"> • „Zahamowanie postępu choroby”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. obecnie w chorobie Wilsona finansowana ze środków publicznych w Polsce jest:

- penicylamina (produkt: Cuprenil, tabl. powł., 250 mg 30 szt., kod EAN: 05909990126217) w **ramach refundacji aptecznej**.

Zgodnie z informacjami zawartymi w raportach AOTMiT w ramach **importu docelowego** w chorobie Wilsona finansowano:

- w latach 2016-2018 (źródło: OT.4311.28.2018):
 - Syprine (dichlorowodorek trientyny) u 3 pacjentów
 - Trientine hydrochloride* u 1 pacjenta
 - Wilzin (octan cynku) u 1 pacjenta
- w latach 2016-2019 (źródło: OT.4311.22.2019):
 - Wilzin (octan cynku) u 2 pacjentów (w wieku: 9 i 18 lat).

* nie sprecyzowano nazwy handlowej produktu

Zgodnie z danymi MZ otrzymanymi na potrzeby niniejszej AWA w ramach **importu docelowego** w chorobie Wilsona finansowano:

- w latach 2018-2020:
 - Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) u 1 pacjenta (w wieku 10-11 lat)
 - Syprine (dichlorowodorek trientyny) u 1 pacjenta (w wieku 9-10 lat)
 - Wilzin (octan cynku) u żadnego pacjenta (wydano 2 zgody na sprowadzenie, bez finansowania).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dichlorowodorek trientyny	<p>„W wytycznych zagranicznych organizacji rekomenduje się leczenie chorych na chorobę Wilsona D-penicylaminą, a w przypadku jej nietolerancji – trientyną.</p> <p style="background-color: yellow;">[REDACTED]</p> <p>Trientyna dostępna jest w postaci dwóch soli – dichlorowodoru i tetrachlorowodoru trientyny, oceniany w niniejszym raporcie produkt leczniczy Cuprior jest tetrachlorowodorkiem trientyny.</p> <p>W leczeniu choroby Wilsona stosowane są także sole cynku, są one jednak rekomendowane dla chorych z postacią neurologiczną choroby lub jako terapia podtrzymująca po osiągnięciu redukcji stężenia miedzi z wykorzystaniem chelatorów, a więc dla subpopulacji chorych z chorobą Wilsona w dużej mierze rozłącznej od wnioskowanej. Z tego powodu nie rozważano soli cynku jako potencjalnego komparatora dla ocenianej interwencji.</p> <p>Na podstawie informacji zawartych w rozdziale opisującym zalecane opcje terapeutyczne oraz na podstawie wskazania dla produktu leczniczego Cuprior określonego w ChPL, stwierdzono, że zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potencjalnym komparatorem dla tetrachlorowodoru trientyny w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą jest dihydrochlorek trientyny.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wymieniona technologia stanowią aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu.</p>

Komentarz Agencji:

Dichlorowodorek trientyny (produkt Syprine) jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego.

Dichlorowodorek trientyny jest dostępny pod różnymi nazwami handlowymi. Główne używane nazwy handlowe to: Syprine, Cufence, Metalite i Cuchel. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Niektóre nazwy handlowe używane dla dichlorowodoru trientyny

Nazwa handlowa	Nazwa firmy produkującej lek	Zawartość dichlorowodoru trientyny/ kapsułka (mg)	Zawartość wolnej trientyny (ang. trientine free base) / kapsułka (mg)	Główny region zaopatrywany przez firmę produkującą lek
Syprine*	Bausch Health Companies/USA	250	167	USA
Cufence	Univar Solutions B.V./The Netherlands	300	200	Europa
Metalite	Tsumura/Japan	250	167	Japonia
Cuchel	MSN Laboratories/India	250	167	Indie

Źródło: http://sro.sussex.ac.uk/id/eprint/93105/1/Different_names_for_trientine_and_triethylenetetramine_v4.pdf

*Generyk Syprine jest także produkowany przez inne amerykańskie firmy wymienione na stronie internetowej <https://www.drugs.com/availability/generic-syprine.html>

Inne nazwy handlowe trientyny, które pojawiają się w literaturze to: Cuprid (Merck), Laszarin (Protexim), MK-681, PX 811019 (Protexim), KD034 (Kadmon).

Warto zwrócić także uwagę, iż w 3 głównych badaniach włączonych do AKL zastosowano dichlorowodorek trientyny produkowany przez różne firmy. W badaniu TRIUMPH i Lariboisière study pacjenci przyjmowali trientynę 2HCl produkowaną przez firmę Univar, w badaniu TRIUMPH-2 – przez Bausch Health Companies (Syprine).

Produkt Cufence (produkowany przez firmę Univar) został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej przez EMA w 2019 r. Zgodnie z odnalezionymi na stronie NHS³ danymi cena 1 opakowania produktu Cufence zawierającego 100 kapsułek à 200 mg wynosi w UK £3,090 (zgodnie z kursem NBP z dnia 13.01.2021 r.: 15 711,11 PLN). Wcześniej dostępne było opakowanie zawierające 72 tabletek à 300 mg, jednak jest ono wycofywane z rynku w UK. W tabeli poniżej zestawiono ceny i dawkowanie preparatów zawierających dichlorowodorek trientyny.

Tabela 12. Porównanie cen produktów zawierających dichlorowodorek trientyny

Produkt leczniczy	Dawkowanie ⁴	Wielkość opakowania	Koszt opakowania	Koszt opakowania w przeliczeniu na PLN	Komentarz
Syprine	Dorośli: 750-1250 mg / dobę Dzieci: 500-750 mg / dobę	100 a 250 mg	[redacted] (źródło: Drugs.com) ⁵	[redacted]	Kurs Narodowego Banku Polskiego na dzień 16 czerwca 2020 r. (1 USD = 3,9058 PLN).
		100 a 250 mg		[redacted]	Kurs Narodowego Banku Polskiego na dzień 13 stycznia 2021 r. (1 USD = 3,7142 PLN)
Cufence	Dorośli: 800-1600 mg / dobę Dzieci: 400-1000 mg / dobę	100 a 200 mg	£3,090 (źródło: Specialist Pharmacy Service) ³	15 711,11	Kurs Narodowego Banku Polskiego na dzień 13 stycznia 2021 r. (1 GBP = 5,084 PLN)

Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ w latach 2018-2020 we wskazaniu choroba Wilsona w ramach importu docelowego finansowane były produkty: Syprine i Cuprior.

³ NHS. Specialist Pharmacy Service. Trientine. Published 26 January 2016, updated 7 January 2021. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trientine/> (data dostępu: 13.01.2021 r.)

⁴ Dawkowanie Syprine - na podstawie raportu OT.4311.28.2018 / strony producenta: <https://www.bauschhealth.com/Portals/25/Pdf/PI/Syprine-PI.pdf?ver=2017-02-21-090756-700>;

Dawkowanie Cufence – na podstawie Cufence ChPL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cufence>

⁵ Portal Drugs.com <https://www.drugs.com/price-guide/syprine>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Cuprior (tetrachlorowodoru trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorzy na chorobę Wilsona	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci młodsze niż 5-cio letnie	-
Interwencja	Tetrachlorowodorek trientyny przyjmowany doustnie Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Cuprior Dawka początkowa odpowiada na ogół najmniejszej dawce z zakresu, a następnie dawkę należy dostosować zależnie od odpowiedzi klinicznej pacjenta. Zalecana dawka wynosi od 450 mg do 975 mg (3 do 6,5 tabletki powlekanej) na dobę w 2 do 4 dawkach podzielonych	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Komparatory	Dichlorowodorek trientyny	Inny niż wymieniony	-
	n/d – w przypadku przeglądów systematycznych	n/d	-
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów w osoczu; • Zmienne farmakokinetyczne – AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, λ_z, C_{max}, T_{max} – dla trientyny, MAT i DAT; • Ocena objawów hepatologicznych; • Ocena objawów neurologicznych; • Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera; • Ocena parametrów biologicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Próby wątrobowe; ○ Stężenie miedzi w osoczu; ○ Stężenie miedzi wydalanej z moczem. 	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) oraz badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) • Publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library (CENTRAL). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę wyszukiwania podano 02.12.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 2 randomizowane, typu cross-over dotyczące farmakokinetyki (TRIUMPH i TRIUMPH-2), retrospektywne badanie Lariboisière study oraz badanie Taylor 2009, w którym pacjenci byli leczeni trientyną 2HCl (brak danych który preparat trientyny był stosowany):

- badanie TRIUMPH – w ramach badania oceniano farmakokinetykę pojedynczej dawki tetrachlorowodoru trientyny (trientyna 4HCl) i dichlorowodoru trientyny (trientyna 2HCl, preparat trientyny produkowany przez Univar BV) u dorosłych osób;
- badanie TRIUMPH-2 – w ramach, którego oceniano farmakokinetykę trientyny 4HCl i trientyny 2HCl (Syprine), stosowanych w dawce niskiej i wysokiej u dorosłych osób;
- Lariboisière study – retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trientyny 4HCl i trientyny 2HCl (preparat trientyny produkowany przez Univar UK) w populacji osób dorosłych i dzieci z chorobą Wilsona,
- Taylor 2009 – retrospektywne badanie uwzględniające dane pochodzące od 16 z 96 chorych z populacji pediatrycznej, zdiagnozowanych w King's College Hospital pomiędzy 1981 a 2006 rokiem.

W raporcie wnioskodawca uwzględnił ponadto 2 badania: Brewer 2006 i Weiss 2013 niespełniające ustalonych wcześniej kryteriów włączenia ze względu na nieprawidłowy komparator oraz brak precyzyjnej informacji co do rodzaju stosowanej w badaniu soli trientyny. Z tego powodu wnioskodawca w raporcie przedstawił jedynie dane liczbowe dla ramienia trientyny, odstępując tym samym od obliczania współczynników oraz interpretacji istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

- badanie Brewer 2006 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo trientyny w skojarzeniu z cynkiem vs tetramolibdenianu w skojarzeniu z cynkiem;
- badanie Weiss 2013 – retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii trientyną i D-penicylaminą.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę głównych badań włączonych do analizy.

Tabela 14. Charakterystyka głównych badań analizy wnioskodawcy

Badanie	TRIUMPH [EMA 2017] <u>Źródło finansowania:</u> brak danych
Metodyka	Badanie randomizowane, interwencyjne, z pojedynczą dawką, otwarte, krzyżowe, pierwszej fazy; Opis metody randomizacji: nie; Zaślepienie: brak; Opis utraty chorych z badania: Brak szczegółowego opisu utraty uczestników badania. Żaden z uczestników badania nie został wykluczony z analizy z powodu odchylenia protokołu. Nie stwierdzono większych odchylenia w protokole i jest mało prawdopodobne, aby inne odchylenia wpłynęły na interpretację wyników badania. Liczba ośrodków: 1

	Całkowity okres obserwacji: 15 dni (\pm 1 dzień).	
Populacja	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdrowi ochotnicy; • wiek \geq18. r.ż.; • kobiety oraz mężczyźni. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
	Dane demograficzne	
	Liczba osób przyjmujących tetrachlorowoderek trientyny	n= 25
	Liczba osób przyjmujących dichlorowoderek trientyny	n= 24
	Mężczyźni, n (%)	14 (56,0)
	Wiek, średnia (SD)* [lata]	24,5 (5,6)
	Rasa	kaukaska
	Palenie tytoniu	niepalący
	BMI* (ang. <i>Body Mass Index</i>), średnia (SD) [kg/m²]	22,9 (2,1)
	•	
Interwencja	<p>Zdrowych ochotników przydzielono losowo do otrzymywania równych ilości (600 mg) trientyny-zasady, zarówno w postaci dichlorowodorku trientyny, jak i tetrachlorowodorku trientyny. Dwadzieścia pięć osób otrzymało tetrachlorowoderek trientyny. Dwadzieścia cztery osoby otrzymały dichlorowoderek trientyny. Dwadzieścia trzy osoby ukończyły badanie zgodnie z protokołem i otrzymały obie sole trientyny.</p> <p>Terapię podawano doustnie w losowej kolejności w dniu 1, uczestnicy badania pozostawali w klinice przez kolejne 3 dni. Po 3-dniowym okresie wypłukiwania (w domu) ochotnicy wracali do kliniki wieczorem przed podaniem (dzień 7) i byli poddawani terapii innym preparatem w dniu 8. Obserwacje i pomiary przeprowadzono przez kolejne trzy dni (od dnia 8 do dnia 11). Ostatnia wizyta kontrolna w klinice odbyła się w dniu 15 (\pm 1 dzień).</p> <p>Interwencja badana: w terapii wykorzystano dawkę 1200 mg tetrachlorowodorku trientyny (Cuprior, GMP-Orphan) zawartą w 4 tabletkach po 300 mg, każda zawierająca 150 mg trientyny-zasady, podawaną doustnie (łącznie podawano 600 mg trientyny-zasady).</p> <p>Leczenie wspomagające: Podczas badania nie zgłoszono żadnych leków towarzyszących.</p> <p>Interwencja kontrolna: W terapii wykorzystano dawkę 900 mg dichlorowodorku trientyny (Univar BV), zawartą w 3 kapsułkach po 300 mg, z których każda zawierała 200 mg trientyny-zasady, podawanych doustnie (ogółem podawano 600 mg trientyny-zasady).</p> <p>Terapię podawano doustnie w losowej kolejności w dniu 1, uczestnicy badania pozostawali w klinice przez kolejne 3 dni. Po 3-dniowym okresie wypłukiwania (w domu) ochotnicy wracali do kliniki wieczorem przed podaniem (dzień 7) i byli poddawani terapii innym preparatem w dniu 8. Obserwacje i pomiary przeprowadzono przez kolejne trzy dni (od dnia 8 do dnia 11). Ostatnia wizyta kontrolna w klinice odbyła się w dniu 15 (\pm 1 dzień).</p>	
Punkty końcowe	Ocena farmakokinetyki oraz tolerancji i bezpieczeństwa tetrachlorowodorku i dichlorowodorku trientyny.	
Badanie	TRIUMPH-2 [EMA 2017] <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	
Metodyka	<p>Badanie czterokierunkowe, krzyżowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Całkowity okres obserwacji: b/d;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d.</p>	
Populacja	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • zdrowi dorośli; • wiek \geq18. R.ż.; • kobiety oraz mężczyźni. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
	Dane demograficzne	
	Liczba uczestników przyjmujących tetrachlorowoderek trientyny (Cuprior)	28
	Liczba uczestników przyjmująca dichlorowoderek trientyny (Syprine)	28
	Mężczyźni, n (%)	b/d
Wiek, średnia (SD)* [lata]	b/d	
Interwencja	Interwencja badana: 28 zdrowych ochotników otrzymało pojedyncze dawki produktu testowego – tetrachlorowodorku trientyny (Cuprior) w postaci 3 i 5 tabletek (150 mg trientyny-zasady na tabletkę), łącznie 450 mg i 750 mg.	

	<p>Leczenie wspomagające: b/d</p> <p>Interwencja kontrolna: 28 zdrowych ochotników otrzymało pojedyncze dawki produktu referencyjnego – dichlorowodoru trientyny (Syprine) w postaci 3 i 5 kapsulek (167 mg trientyny-zasady na kapsułkę), łącznie 500 mg i 833 mg.</p>																											
Punkty końcowe	Ocena farmakokinetyki tetrachlorowodoru trientyny i dichlorowodoru trientyny, stosowanych w niskim i wysokim stężeniu.																											
Badanie	<p>Lariboisière study [EMA 2017]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>																											
Metodyka	<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoosrodkowe, otwarte;</p> <p>Przydział chorych do grupy: w analizie uwzględniono 43 z 248 zarejestrowanych chorych, w tym 11 pediatrycznych, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Francja, Paryż, szpital Lariboisière);</p> <p>Okres obserwacji: analizowano dane chorych z okresu od 15.06.1970 do 1.07.2010 r., minimalny okres trwania jednej sekwencji leczenia wynosił 12 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: w badaniu stosowano statystykę opisową, formalnie badanie nie było zaprojektowane jako porównanie dichlorowodoru i tetrachlorowodoru trientyny;</p> <p>Mediana czasu leczenia: grupa badana: 138,9 mies.; grupa kontrolna: 78,9 mies.</p>																											
Populacja	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba Wilsona; leczenie tetrachlorowodorkiem trientyny (trientyna 4HCl) lub dichlorowodorkiem trientyny (trientyna 2HCl) w monoterapii w szpitalu Lariboisière w latach 1970–2010; terapia trwająca nieprzerwanie co najmniej 12 miesięcy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>b/d.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dane demograficzne</th> <th>trientyna 4HCl</th> <th>trientyna 2HCl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liczba chorych</td> <td>przyjmujących wyłącznie:</td> <td>2</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>przyjmujących zarówno:</td> <td colspan="2">10</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Liczba sekwencji leczenia, N*</td> <td>13</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Obecność objawów neurologicznych choroby, n (%)</td> <td>8 (61,5)</td> <td>19 (43,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [miesiące]</td> <td>138,9 (22,8; 391,4)</td> <td>78,9 (12,9; 254,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek, średnia (zakres) [lata]</td> <td>b/d (11 dzieci, w tym 3 w wieku poniżej 12 lat)</td> <td>b/d</td> </tr> </tbody> </table>	Dane demograficzne		trientyna 4HCl	trientyna 2HCl	Liczba chorych	przyjmujących wyłącznie:	2	31	przyjmujących zarówno:	10		Liczba sekwencji leczenia, N*		13	44	Obecność objawów neurologicznych choroby, n (%)		8 (61,5)	19 (43,2)	Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [miesiące]		138,9 (22,8; 391,4)	78,9 (12,9; 254,3)	Wiek, średnia (zakres) [lata]		b/d (11 dzieci, w tym 3 w wieku poniżej 12 lat)	b/d
Dane demograficzne		trientyna 4HCl	trientyna 2HCl																									
Liczba chorych	przyjmujących wyłącznie:	2	31																									
	przyjmujących zarówno:	10																										
Liczba sekwencji leczenia, N*		13	44																									
Obecność objawów neurologicznych choroby, n (%)		8 (61,5)	19 (43,2)																									
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [miesiące]		138,9 (22,8; 391,4)	78,9 (12,9; 254,3)																									
Wiek, średnia (zakres) [lata]		b/d (11 dzieci, w tym 3 w wieku poniżej 12 lat)	b/d																									
Interwencja	<p>Interwencja badana: w analizie uwzględniono 43 chorych. Zgromadzone dane podzielono na sekwencje terapii, zdefiniowane jako okres przyjmowania tylko tetrachlorowodoru trientyny lub tylko dichlorowodoru trientyny przez okres co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>W sumie zidentyfikowano 57 sekwencji leczenia spełniających te kryteria, 13 sekwencji dla tetrachlorowodoru trientyny i 44 sekwencje dla dichlorowodoru trientyny.</p> <p>Dawki trientyny podawane na początku każdej możliwej do oceny sekwencji terapii były zmienne, zgodnie z potrzebą optymalizacji dawki dla każdego indywidualnego chorego. Średnia całkowita dzienna dawka dla tetrachlorowodoru trientyny wynosiła $634,1 \pm 250,5$ mg, a dla dichlorowodoru trientyny $789,5 \pm 255,2$ mg.</p>																											
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów hepatologicznych; Ocena objawów neurologicznych; Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera; <p>Ocena parametrów biologicznych: próby wątrobowe oraz stężenie miedzi w osoczu/wydalanej z moczem.</p>																											
Badanie	<p>Taylor 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>																											
Metodyka	<p>Badanie retrospektywne, jednoosrodkowe, otwarte;</p> <p>Przydział chorych do grupy: w analizie uwzględniono dane pochodzące od 16 z 96 chorych z populacji pediatrycznej, zdiagnozowanych w King's College Hospital pomiędzy 1981 a 2006 rokiem;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego, wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie trientyną kontynuowali je przez cały okres obserwacji;</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 6,43 roku (zakres: 0,78 – 18,6).</p>																											
Populacja	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba Wilsona definiowana jako występowanie choroby wątroby przy jednoczesnym spełnieniu co najmniej 2 z wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> występowanie choroby Wilsona u innych członków rodziny; niski poziom ceruloplazminy (<0,2 g/l); podwyższone stężenie miedzi w wątrobie (>250 µg/g suchej masy); 																											

	<ul style="list-style-type: none"> obecność pierścienia Kaysera-Fleischera; podwyższone dobowe wydalanie miedzi z moczem (>1,6 μmol (100 μg)/24h); podwyższone dobowe wydalanie miedzi z moczem po dwukrotnym podaniu 500 μg dawek D-penicylaminy (>25 $\mu\text{mol/l}$ lub 1,6 $\mu\text{g/l}$); ujemny odczyn Coombsa wykluczeniu innych niż choroba Wilsona przyczyn objawów hepatologicznych. <p>Kryteria wykluczenia: zmiany w funkcjonowaniu wątroby wywołane przyczyną inną niż choroba Wilsona</p>																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Parametr</th> <th>Trientyna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Liczba chorych</td> <td>łącznie</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>przyjmujących trientynę w pierwszej linii leczenia, n (%)</td> <td>3 (18,8)</td> </tr> <tr> <td>przyjmujących trientynę po wystąpieniu nietolerancji D-penicylaminy, n (%)</td> <td>13 (81,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Płeć męska, n (%)</td> <td>11 (68,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek, mediana (zakres) [lata]</td> <td>10,5 (6,6; 15,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Obecność pierścienia Kaysera-Fleischera, n (%)</td> <td>8 (50,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ceruloplazmina, mediana (zakres) [g/l]</td> <td>0,10 (0,02; 0,31)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Dobowe wydalanie miedzi z moczem, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]</td> <td>12,1 (1,6; 96,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Dobowe wydalanie miedzi z moczem po ekspozycji na D-penicylaminę, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]</td> <td>36,2 (8,4; 87,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stężenie miedzi w wątrobie, mediana (zakres) [$\mu\text{g/g}$ suchej masy][#]</td> <td>368 (78; 800)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Występowanie objawów neurologicznych, n (%)</td> <td>2 (12,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Psychiatryczna manifestacja choroby, n (%)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		Trientyna	Liczba chorych	łącznie	16	przyjmujących trientynę w pierwszej linii leczenia, n (%)	3 (18,8)	przyjmujących trientynę po wystąpieniu nietolerancji D-penicylaminy, n (%)	13 (81,2)	Płeć męska, n (%)		11 (68,8)	Wiek, mediana (zakres) [lata]		10,5 (6,6; 15,6)	Obecność pierścienia Kaysera-Fleischera, n (%)		8 (50,0)	Ceruloplazmina, mediana (zakres) [g/l]		0,10 (0,02; 0,31)	Dobowe wydalanie miedzi z moczem, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]		12,1 (1,6; 96,9)	Dobowe wydalanie miedzi z moczem po ekspozycji na D-penicylaminę, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]		36,2 (8,4; 87,8)	Stężenie miedzi w wątrobie, mediana (zakres) [$\mu\text{g/g}$ suchej masy] [#]		368 (78; 800)	Występowanie objawów neurologicznych, n (%)		2 (12,5)	Psychiatryczna manifestacja choroby, n (%)		0 (0,0)
Parametr		Trientyna																																				
Liczba chorych	łącznie	16																																				
	przyjmujących trientynę w pierwszej linii leczenia, n (%)	3 (18,8)																																				
	przyjmujących trientynę po wystąpieniu nietolerancji D-penicylaminy, n (%)	13 (81,2)																																				
Płeć męska, n (%)		11 (68,8)																																				
Wiek, mediana (zakres) [lata]		10,5 (6,6; 15,6)																																				
Obecność pierścienia Kaysera-Fleischera, n (%)		8 (50,0)																																				
Ceruloplazmina, mediana (zakres) [g/l]		0,10 (0,02; 0,31)																																				
Dobowe wydalanie miedzi z moczem, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]		12,1 (1,6; 96,9)																																				
Dobowe wydalanie miedzi z moczem po ekspozycji na D-penicylaminę, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]		36,2 (8,4; 87,8)																																				
Stężenie miedzi w wątrobie, mediana (zakres) [$\mu\text{g/g}$ suchej masy] [#]		368 (78; 800)																																				
Występowanie objawów neurologicznych, n (%)		2 (12,5)																																				
Psychiatryczna manifestacja choroby, n (%)		0 (0,0)																																				
Interwencja	<p>Interwencja badana: trientyna w dawce początkowej wynoszącej 0,6 g/dobę u dzieci w wieku poniżej 12 lat i 1,2 g/dobę u dzieci starszych niż 12 lat, z czasem dawkę zwiększano do odpowiednio 1,5 lub 2,4 g/dobę.</p> <p>13/16 dzieci włączonych do analizy uprzednio leczonych było D-penicylaminą o stężeniu początkowym wynoszącym 5 $\text{mg}^1\text{dobę}^{-1}$, zwiększonym w ciągu 2 tygodni do 15 $\text{mg}^1\text{dobę}^{-1}$.</p>																																					
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> normalizacja wyników opisujących funkcjonowanie wątroby; ustanie objawów choroby. 																																					

* liczba sekwencji leczenia była traktowana jako N (liczba chorych w grupie) dla obliczeń przeprowadzonych w analizie

[#] biopsję wątroby przeprowadzono u 8 chorych

Opis badania Brewer 2006 i Weiss 2013 przedstawia AKL wnioskodawcy rozdział 8.4.4.

Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań TRIUMPH i Lariboisière study

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja
Stężenie trientyny-zasady oraz jej głównych metabolitów (MAT i DAT) w osoczu	TRIUMPH (EMA 2017)	<p>Trientyna jest acetylowana do dwóch głównych metabolitów:</p> <ul style="list-style-type: none"> MAT – N(1)-acetylotrietylenotetraminy DAT – N(1),N(10)-diacetylotrietylenotetraminy. <p>MAT może mieć wpływ na ogólną aktywność kliniczną produktu leczniczego Cuprior, jednak brak jest danych na temat jego udziału w łącznym wpływie produktu leczniczego Cuprior na stężenie miedzi. [ChPL Cuprior]</p> <p>W przypadku badań mających na celu określenie biorównoważności analizowanych substancji po podaniu jednej dawki leku, zaleca się określenie zmiennych farmakokinetycznych takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie – charakteryzujące ilość niezmiennego leku, który dostaje się do krwioobiegu. <ul style="list-style-type: none"> AUC-t – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego pomiaru stężenia w czasie t. AUC-∞ – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ekstrapolowane do nieskończoności ; C_{max} – stężenie maksymalne substancji czynnej; t_{max} – czas, po którym osiągnięte jest C_{max}.
Zmienne farmakokinetyczne – AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , t _{1/2} , λ _z , C _{max} , T _{max} – dla trientyny, MAT i DAT		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja
		Parametry te opisują szybkość, z jaką substancja lecznicza dostaje się do krążenia po jej pozanaczyniowym podaniu. [EMA 2010]
Ocena objawów hepatologicznych	Lariboisière study (EMA 2017)	Objawy hepatologiczne choroby Wilsona były oceniane i kategoryzowane pod względem zmiany nasilenia objawów. „brak objawów” lub „poprawa do osiągnięcia normy” oznacza normalizację wyników prób wątrobowych oraz testów czynnościowych wątroby. Pogorszenie objawów definiowano jako pogorszenie funkcji wątroby lub postęp przewlekłej choroby wątroby [Weiss 2013].
Ocena objawów neurologicznych		Objawy neurologiczne choroby Wilsona były oceniane za pomocą testów mowy oraz testów neurologicznych. [Brewer 2006] Objawy neurologiczne choroby Wilsona obejmują między innymi drżenie mięśni (w czasie spoczynku oraz w trakcie ruchu/wysiłku), zaburzenia mowy oraz zmiany zachowania takie jak występowanie stanów depresyjnych, drażliwość, nasilenie stanów lękowych. [Poujois 2018]
Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera		Pierścień Kaysera-Fleishera, czyli brązowe, złote lub zielone zabarwienie krawędzi rogówki wynika z akumulacji w niej miedzi i jest często występującym objawem choroby Wilsona, zwłaszcza wśród chorych z neurologiczną manifestacją choroby. [Członkowska 2018]
Ocena parametrów biologicznych – próby wątrobowe, stężenie miedzi w osoczu, stężenie miedzi wydalanej z moczem		<p>Analiza parametrów laboratoryjnych stanowi istotne dopełnienie oceny stanu chorych na chorobę Wilsona.</p> <p>Stężenie ceruloplazminy w osoczu jest obniżone, chociaż u chorych z neurologiczną manifestacją choroby może mieścić się w dolnych granicach normy;</p> <p>Stężenie miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą przekracza górną granicę normy;</p> <p>Stężenie miedzi wydalanej z moczem u chorych objawowych przekracza normę i zazwyczaj wynosi > 100 µg/24h (przy GGN 40 µg/24h), aczkolwiek może być niższe u części chorych, zwłaszcza wśród dzieci i chorych asymptomatycznych [Członkowska 2018];</p> <p>Całkowite stężenie miedzi w osoczu jest obniżone, aczkolwiek u chorych z uszkodzeniami wątroby wartość ta może mieścić się w granicach normy;</p> <p>Analiza metabolizmu miedzi wyrażona za pomocą wymienionych wyżej parametrów jest pomocna w ocenie stanu chorego, jednak nie jest wystarczająco specyficzna by samodzielnie stanowić kryterium diagnostyczne. Testem lepiej dostosowanym do specyfiki choroby Wilsona jest m.in. stosunek AspAT do AIAT, którego wartość przekraczająca 4,0 jest charakterystyczna dla uszkodzenia wątroby spowodowanego chorobą Wilsona. [Berman 1991]</p>
Profil bezpieczeństwa	EMA 2017 (TRIUMPH, Lariboisière study)	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja
		<ul style="list-style-type: none"> • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach monitorowano immunogenność, którą określano za pomocą obserwacji wytwarzania przeciwciał przeciwciałekowych.</p> <p>Komisja ds. oceny bezpieczeństwa przeprowadziła monitorowanie bezpieczeństwa, a niezależny komitet ds. monitorowania danych wprowadził kontrolę zakażeń meningokokowych.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. <i>safety set</i> – populacja chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa) czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na rodzaj załączonych badań możliwa była jedynie ocena jakości przy użyciu narzędzia Cochrane-Collaboration badania Brewer 2006. Ocena została opisana w AKL wnioskodawcy rozdział 3.7.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „badania pierwotne, na podstawie których przeprowadzono analizę były badaniami otwartymi, co stanowi ograniczenie metodologiczne;
- nierównomierny rozkład chorych z objawami hepatologicznymi i neurologicznymi w grupach leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny;
- brak danych na temat dawek leku stosowanego w obu grupach. Dostępne są jedynie informacje o średniej dawce stosowanej w grupie badanej i kontrolnej;
- brak informacji na temat optymalizacji dawki leków i przydziału chorych do grup;
- brak dokumentacji opisującej zasady raportowania i analizy danych retrospektywnych.
- analizowano ograniczoną ilość parametrów, dane dotyczące pomiarów parametrów laboratoryjnych dostępne są jedynie dla części chorych;

- *zdarzenia niepożądane przedstawione w rozdziale dotyczącym dodatkowego bezpieczeństwa dotyczą trientyny, bez wyszczególnienia czy poszczególne zdarzenia były raportowane dla tetrachlorowodoru czy dichlorowodoru trientyny (uwaga ta nie dotyczy ChPL Cuprior)*”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

- Brak randomizowanych badań head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). Dwa główne badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 włączone do przeglądu dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych.
- Badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 obejmują populację węższą niż wnioskowana – badania są przeprowadzone wyłącznie w populacji dorosłej. W badaniu Lariboisière study uczestniczyło 11 pediatrycznych pacjentów (na 43 chorych) jednakże nie wyodrębniono wyników dla tejże populacji.
- W 3 głównych badaniach włączonych do AKL stosowano trientynę 2HCl produkowaną przez różne firmy. W badaniu TRIUMPH i Lariboisière study trientynę 2HCl produkowaną przez firmę Univar BV, w badaniu TRIUMPH-2 przez Bausch Health Companies/USA (Syprine). Natomiast w badaniu Taylor 2009 dotyczącego leczenia choroby Wilsona w populacji pediatrycznej brak jest danych na temat zastosowanego rodzaju soli trientyny.
- W badaniu Lariboisière study stosowany tetrachlorowodorek trientyny podawany był w postaci kapsułek, natomiast produkt leczniczy Cuprior występuje w postaci tabletek, dlatego też wyniki z tego badania należy interpretować z ostrożnością.
- Dostępne dowody naukowe na temat bezpieczeństwa zastosowania porównywanych soli trientyny są ograniczone, dlatego też wnioskowanie jest obciążone niepewnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił w analizie takich ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena farmakokinetyki, tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania pierwszej fazy TRIUMPH

Przedstawione wyniki pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników, którzy wzięli udział w randomizowanym, otwartym, krzyżowym, badaniu pierwszej fazy.

Zdrowych ochotników przydzielono losowo do otrzymywania równych ilości (600 mg) trientyny-zasady, zarówno w postaci dichlorowodoru trientyny (n=24), jak i tetrachlorowodoru trientyny (n=25). Poniższe tabele przedstawiają wyniki dla 23 osób, które ukończyły badanie zgodnie z protokołem i otrzymały obie sole trientyny.

Ocenę farmakokinetyki tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny przeprowadzono na podstawie badania TRIUMPH względem następujących punktów końcowych:

- stężenie trientyny-zasady oraz jej dwóch zasadniczych metabolitów (MAT, DAT) w osoczu;
- zmienne farmakokinetyczne – AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, λ_Z, C_{max}, T_{max} – dla trientyny, MAT i DAT.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki tetrachlorowodoru bądź dichlorowodoru trientyny, odpowiadającej 600 mg trientyny obserwowano szybką absorpcję substancji, mediana czasu, po którym obserwowano stężenie maksymalne (T_{max}) wynosiła 2 godziny dla trientyny 4HCl i 3 godziny dla trientyny 2HCl. Stężenie maksymalne oraz pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC_{0-∞}) były większe dla trientyny 4HCl niż dla trientyny 2HCl (wzrost odpowiednio o ok. 68% i ok. 56%). Ostatnia stała szybkości eliminacji (λ_Z) oraz biologiczny

czas półtrwania leku ($t_{1/2}$) były zbliżone dla obu porównywanych soli trientyny. Czas połowicznej eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosił 19,9 (8,7)h [średnia (SD)] dla trientyny 4HCl i 23,2 (20,8)h [średnia (SD)] dla trientyny 2HCl (obserwowano dużą zmienność pomiędzy wynikami poszczególnych uczestników badania).

Dla wyników dotyczących danych z zakresu farmakokinetyki odstąpiono od oceny istotności statystycznej.

Tabela 16. Zmienne farmakokinetyczne dla trientyny – badanie TRIUMPH (EMA 2017)

Parametr	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
C_{max} [ng/ml]	4 dni	2340 (1170)	23	1490 (864)	23	850 (255,60; 1444,40)	n/d
T_{max} [h]	4 dni	2,0 (b/d)	23	3,0 (b/d)	23	-1,0 (b/d)	n/d
AUC _{0-t} [h·ng/ml]	4 dni	10100 (5740)	23	6600 (3870)	23	3500 (670,8; 6329,2)	n/d
AUC _{0-∞} [h·ng/ml]	4 dni	10200 (5810)	23	6790 (3950)	23	3410 (538,79; 6281,21)	n/d
λ_z [1/h]	4 dni	0,0590 (0,0952)	23	0,0558 (0,0681)	23	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d
$t_{1/2}$ [h]	4 dni	19,9 (8,70)	23	23,2 (20,8)	23	-3,30 (-12,51; 5,91)	n/d

OBS - okres obserwacji

Tabela 17. Zmienne farmakokinetyczne dla MAT – badanie TRIUMPH (EMA 2017)

Parametr	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
C_{max} [ng/ml]	4 dni	1820 (694)	23	1640 (604)	23	180,00 (-196,00; 556,00)	n/d
T_{max} [h]	4 dni	5,0 (b/d)	23	6,0 (b/d)	23	-1,0 (b/d)	n/o
AUC _{0-t} [h·ng/ml]	4 dni	17900 (5270)	23	15200 (3940)	23	2700,00 (10,88; 5389,12)	n/d
AUC _{0-∞} [h·ng/ml]	4 dni	18800 (5400)	23	15900 (3990)	23	2900 (156,05; 5643,95)	n/d
λ_z [1/h]	4 dni	0,0292 (0,00686)	23	0,03 (0,00493)	23	-0,00 (-0,0008; 0,002)	n/d
$t_{1/2}$ [h]	4 dni	25,5 (8,44)	23	23,7 (3,97)	23	1,80 (-2,01; 5,61)	n/d

OBS - okres obserwacji

Tabela 18. Zmienne farmakokinetyczne dla DAT – badanie TRIUMPH (EMA 2017)

Parametr	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
C_{max} [ng/ml]	4 dni	499 (511)	23	412 (404)	23	87 (-179,22; 353,22)	n/d
T_{max} [h]	4 dni	6,0 (b/d)	23	6,0 (b/d)	23	0,0 (b/d)	n/o
AUC _{0-t} [h·ng/ml]	4 dni	5290 (3710)	23	4490 (2830)	23	800 (-1106,97; 2706,97)	n/d
AUC _{0-∞} [h·ng/ml]	4 dni	5590 (3880)	23	4700 (2860)	23	890 (-1079,91; 2859,91)	n/d
λ_z [1/h]	4 dni	0,0367 (0,0161)	23	0,0339 (0,0102)	23	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d
$t_{1/2}$ [h]	4 dni	22,4 (9,82)	23	21,9 (5,44)	23	0,50 (-4,09; 5,09)	n/d

OBS - okres obserwacji

Tabela 19. Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla trientyny po podaniu tetrachlorowodorku trientyny i dichlorowodorku trientyny – badanie TRIUMPH (EMA 2017)

Badanie	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		Stosunek LSGM (%) – trientyna 4HCl / trientyna 2HCl		90% CI stosunku LSGM	Procentowy współczynnik zmienności
	LSGM	N	LSGM	N				
C_{max} [ng/ml]	2030	23	1210	23	23	167,58	(142,12; 197,59)	33,2
AUC _{0-t} [h·ng/ml]	8220	23	5230	23	23	157,11	(134,90; 182,98)	30,6
AUC _{0-∞} [h·ng/ml]	8380	23	5380	23	23	155,57	(133,99; 180,63)	30,0
T_{max} [h]	1,80	23	2,74	23	23	-0,94	(-1,29; -0,60)	24,6
$t_{1/2}$ [h]	16,7	23	16,9	23	23	98,69	(81,17; 119,99)	39,8

LSGM – średnia geometryczna najmniejszych kwadratów (ang. least-squares geometric mean)

Porównanie zmiennych farmakokinetycznych dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodoru trientyna na podstawie badania TRIUMPH-2

Badanie pierwszej fazy TRIUMPH-2 dotyczyło porównania dwóch dawek trientyny 4HCl – niskiej (450 mg trientyny – zasady) oraz wysokiej (750 mg trientyny – zasady) (stosunek dawki wysokiej do niskiej: 1,67). Uzyskane wyniki sugerują liniową zależność ekspozycji osoczowej leku od dawki trientyny.

Tabela 20. Zmienne farmakokinetyczne dla dwóch różnych dawek tetrachlorowodoru trientyny

Badanie	OBS	Niska dawka trientyny 4HCl (450 mg zasady)		Wysoka dawka trientyny 2HCl (750 mg zasady)		MD (95% CI)	IS	Stosunek średnich (wysoka:niska dawka)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
C_{max} [ng/ml]								
TRIUMPH-2 (EMA 2017)	b/d	2030 (981)	28	3430 (1480)	28	-1400 (-2057,68; -742,32)	TAK	1,69
AUC_{0-t} [h·ng/ml]								
TRIUMPH-2 (EMA 2017)	b/d	9470 (4700)	28	16900 (9360)	28	-7430 (-11309,46; -3550,54)	TAK	1,78
AUC_{0-∞} [h·ng/ml]								
TRIUMPH-2 (EMA 2017)	b/d	9750 (4910)	28	17200 (9470)	28	-7450 (-11401,11; -3498,89)	TAK	1,76

OBS - okres obserwacji

Ocena skuteczności tetrachlorowodoru trientyny vs dichlorowodoru trientyny na podstawie badania retrospektywnego Lariboisière study

Przedstawione dane pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było > 12 roku życia), którzy w latach 1970-2010 stosowali trientynę 4HCl, trientynę 2HCl, bądź oba związki w monoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Wyodrębniono 13 sekwencji leczenia trientyną 4HCl oraz 44 sekwencje terapii trientyną 2HCl. Ocena skuteczności terapii trientyny 4HCl vs trientyny 2HCl u chorych na chorobę Wilsona w badaniu Lariboisière study przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ocena objawów hepatologicznych;
- ocena objawów neurologicznych;
- ocena pierścienia Kaysera-Fleishera;
- ocena parametrów biologicznych: próby wątrobowe oraz stężenie miedzi w osoczu/wydalanej z moczem.

1) Ocena objawów hepatologicznych

Po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy hepatologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej trientyną 4HCl otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 95,5% chorych przyjmujących trientynę 2HCl.

Tabela 21. Ocena objawów hepatologicznych

Badanie	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa objawów hepatologicznych								
Lariboisière study (EMA 2017)	≥12 mies.	3 (23,1)	13	13 (29,6)	44	0,72 (0,17; 3,03)	-0,06 (-0,33; 0,20)	NIE
Brak zmian objawów hepatologicznych								
Lariboisière study (EMA 2017)	≥12 mies.	10 (76,9)	13	29 (65,9)	44	1,72 (0,41; 7,23)	0,11 (-0,16; 0,38)	NIE
Pogorszenie objawów hepatologicznych								
Lariboisière study (EMA 2017)	≥12 mies.	0 (0,0)	13	2 (4,5)	44	0,27 (0,01; 7,49)	-0,05 (-0,16; 0,07)	NIE

OBS - okres obserwacji

2) Ocena objawów neurologicznych

Po zakończeniu każdej sekwencji leczenia objawy neurologiczne choroby Wilsona były oceniane przez specjalistę i kwalifikowane do jednej z trzech kategorii: „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie”. Wszyscy chorzy z grupy leczonej trientyną 4HCl otrzymali ocenę „poprawa” lub „brak zmian”, w porównaniu do 98% chorych przyjmujących trientynę 2HCl.

Tabela 22. Ocena objawów neurologicznych

Badanie	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa objawów neurologicznych								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	4 (30,8)	13	12 (27,3)	44	1,19 (0,31; 4,58)	0,03 (-0,25; 0,32)	NIE
Brak zmian objawów neurologicznych								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	9 (69,2)	13	31 (70,5)	44	0,94 (0,25; 3,62)	-0,01 (-0,30; 0,27)	NIE
Pogorszenie objawów neurologicznych								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	0 (0,0)	13	1 (2,3)	44	0,27 (0,00; 29,24)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE

OBS - okres obserwacji

3) Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera

Obecność i zmiany wielkości pierścienia Kaysera-Fleishera były oceniane po zakończeniu każdej sekwencji leczenia. Wynik był klasyfikowany jako „powiększenie”, „zmniejszenie”, „zanik” lub „brak zmian”. Wśród chorych przyjmujących trientynę 4HCl zaobserwowano 1 przypadek powiększenia istniejącego pierścienia Kaysera-Fleishera, któremu nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych i neurologicznych. W grupie leczonej trientyną 2HCl zaobserwowano 1 przypadek braku zmian wielkości pierścienia. We wszystkich pozostałych przypadkach raportowano zmniejszenie lub zanik pierścienia Kaysera-Fleishera. Nie zaobserwowano pojawiania się nowych pierścieni u chorych, u których wcześniej one nie występowały.

Tabela 23. Ocena pierścienia Kaysera-Fleishera

Badanie	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Powiększenie pierścienia								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	1 (7,7)	13	0 (0,0)	44	80,21 (0,75; 8567,90)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE
Zmniejszenie lub zanik pierścienia								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	12 (92,3)	13	43 (97,7)	44	0,28 (0,02; 4,80)	-0,05 (-0,21; 0,10)	NIE
Brak zmian pierścienia								
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	≥12 mies.	0 (0,0)	13	1 (2,3)	44	0,27 (0,00; 29,24)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE

OBS - okres obserwacji

4) Ocena parametrów biologicznych

Oceniano podstawowe parametry dotyczące funkcjonowania wątroby oraz poziom miedzi w organizmie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

- Próby wątrobowe

Parametry oceniające funkcjonowanie wątroby uległy poprawie zarówno w grupie leczonej trientyną 4HCl, jak i wśród chorych stosujących trientynę 2HCl. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianych parametrów (transaminazy, GGT), $p > 0,05$.

- Stężenie miedzi

Stężenie miedzi w osoczu oraz ilość miedzi wydalanej z moczem były stabilne lub ulegały zmniejszeniu w trakcie terapii obydwoma solami trientyny. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Nie odnotowano także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu ceruloplazminy pomiędzy chorymi przyjmującymi trientynę 4HCl a osobami leczonymi trientyną 2HCl ($p > 0,05$).

Tabela 24. Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi

Badanie	OBS	trientyna 4HCl		trientyna 2HCl		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie miedzi w osoczu ($\mu\text{mol/l}$)							
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	0 mies.	3,1 (2,1)	8	6,0 (7,1)	22	-2,90 (-6,20; 0,40)	NIE
	12 mies.	3,5 (2,3)	7	4,8 (5,4)	39	-1,30 (-3,70; 1,10)	NIE
Dobowe wydzielanie miedzi z moczem ($\mu\text{mol}/24 \text{ h}$)							
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	0 mies.	9,4 (7,5)	6	4,4 (6,1)	13	5,0 (-1,86; 11,86)	NIE
	12 mies.	3,7 (0,9)	4	4,0 (4,0)	15	-0,30 (-2,51; 1,91)	NIE
Stężenie miedzi w moczu ($\mu\text{mol/l}$)							
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	0 mies.	5,5 (5,6)	6	6,4 (10,8)	22	-0,90 (-7,26; 5,46)	NIE
	12 mies.	3,9 (2,9)	6	5,0 (5,6)	39	-1,10 (-4,01; 1,81)	NIE
Stężenie ceruloplazminy (g/l)							
<i>Lariboisière study</i> (EMA 2017)	0 mies.	0,04 (0,03)	6	0,3 (1,1)	21	-0,26 (-0,73; 0,21)	NIE
	12 mies.	0,07 (0,06)	7	0,1 (0,2)	37	-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE

OBS - okres obserwacji

Ocena skuteczności dichlorowodoreku trietylenotetraminy (trientyna) na podstawie badania retrospektywnego Taylor 2009

Do badania Taylor 2009 włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, mediana wieku wyniosła 10,5 roku. 3 dzieci przyjmowało trientynę w pierwszej linii leczenia (2 z powodu decyzji rodziców, 1 po wystąpieniu reakcji alergicznej na pierwsze podanie D-penicylaminy), 13 zmieniło terapię z D-penicylaminy na trientynę, mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 0,84 roku (zakres: od 1 dnia do 18,8 roku). U 12 dzieci dokonano konwersji na trientynę z powodu rozwinięcia nietolerancji względem D-penicylaminy, 1 chora po 18,8 latach przyjmowania D-penicylaminy podjęła decyzję o zmianie leczenia.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 6,43 roku (zakres: od 0,78 do 18,6 lat). Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia ($n=3$) przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AST i INR bądź tylko AST).

Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii ($n=13$) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną:

- 1 z powodu wystąpienia alergicznej wysypki – dziecko rozpoczęło terapię cynkiem, jednak po 5 latach z powodu postępującego uszkodzenia wątroby powróciło do leczenia trientyną i kontynuowało je z powodzeniem;
- 1 z powodu zbyt niskiego wydzielania miedzi z moczem podczas terapii trientyną;
- 1 z powodu zaprzestania leczenia po przeszczepieniu wątroby, którego dokonano z powodu postępującego uszkodzenia wątroby wynikającego prawdopodobnie z niestosowania się do zaleceń dotyczących leczenia.

Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby. Chelatacja z wykorzystaniem trientyny nie dała tak zadawalających efektów u chorych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi bądź psychiatrycznymi.

Tabela 25. Wyniki badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia i po ostatnim pomiarze

Badanie (publikacja)	Czas konwersji, mediana (zakres) [mies.]	Rozpoczęcie leczenia		Ostatni pomiar	
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N
Aminotransferaza asparaginianowa [IU/l]					

Badanie (publikacja)	Czas konwersji, mediana (zakres) [mies.]	Rozpoczęcie leczenia		Ostatni pomiar	
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N
<i>Taylor 2009</i>	81 (28; 294)	119 (19; 777)	b/d	42 (18; 141)	b/d
Bilirubina w osoczu [μmol/l]					
<i>Taylor 2009</i>	24 (11; 303)	13 (2; 807)	b/d	15 (6; 38)	b/d
Fofataza alkaliczna [IU/l]					
<i>Taylor 2009</i>	254 (64; 727)	231 (30; 727)	b/d	154 (58; 1135)	b/d
Transferaza gammaglutamylowa [IU/l]					
<i>Taylor 2009</i>	31 (14; 103)	55 (3; 263)	b/d	26 (16; 56)	b/d
Albumina [g/l]					
<i>Taylor 2009</i>	32 (26; 46)	34 (25; 54)	b/d	45 (26; 58)	b/d
Hemoglobina [g/l]					
<i>Taylor 2009</i>	12 (8,5; 14)	11,7 (7,2; 14,9)	b/d	13,3 (9,3; 16,6)	b/d
Białe krwinki [10⁹/l]					
<i>Taylor 2009</i>	3,8 (1,97; 5,9)	4,5 (2,2; 8,5)	b/d	4,1 (1,72; 8,7)	b/d
Płytki krwi [10⁹/l]					
<i>Taylor 2009</i>	85 (40; 143)	106 (45; 426)	b/d	94 (52; 340)	b/d
INR					
<i>Taylor 2009</i>	1,3 (0,8; 2,5)	1,4 (1; 2,5)	b/d	1,13 (0,98; 2,53)	b/d

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa trientyny 4HCl vs trientyny 2HCl wykonano na podstawie badania pierwszej fazy TRIUMPH oraz retrospektywnego badania Lariboisière study.

TRIUMPH

W badaniu TRIUMPH bezpieczeństwo stosowanych substancji oceniano na podstawie danych pochodzących od 24 osób, które przyjęły pojedynczą dawkę 600 mg trientyny-zasady w postaci trientyny 2HCl oraz 25 osób, które przyjęły taką samą dawkę trientyny-zasady w postaci trientyny 4HCl.

W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zgonów ani zdarzeń niepożądanych.

Lariboisière study

Przedstawione dane pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było > 12 roku życia), którzy w latach 1984-2010 stosowali trientynę 4HCl, trientynę 2HCl, bądź oba związki w monoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Wyodrębniono 13 sekwencji leczenia trientyną 4HCl oraz 44 sekwencje terapii trientyną 2HCl. Skumulowane dane obejmują 186 pacjento-lat terapii trientyną 4HCl i 326 pacjento-lat terapii trientyną 2HCl.

Analizę bezpieczeństwa terapii trientyną 4HCl vs trientyną 2HCl u osób chorych na chorobę Wilsona przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

1) Zgony

W badaniu odnotowano 2 zgony, oba w trakcie leczenia trientyną 2HCl. Przyczyną pierwszego zgonu był nowotwór ślinianki, drugiego – samobójstwo popełnione przez chorego z neurologicznymi objawami choroby Wilsona. Żaden zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem.

2) Ciężkie zdarzenia niepożądane

W trakcie badania odnotowano następujące zdarzenia niepożądane zakwalifikowane jako ciężkie lub poważne:

- w trakcie przyjmowania trientyny 4HCl doszło do jednego przypadku przerwania sekwencji leczenia z powodu ponownego wystąpienia u chorego pierścienia Kaysera-Fleischera. Pojawieniu się pierścienia nie towarzyszyło pogorszenie objawów hepatologicznych i neurologicznych choroby.
- w trakcie stosowania trientyny 2HCl odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie prowadzące do przerwania leczenia):
 - 2 przypadki pogorszenia neurologicznych objawów choroby Wilsona, które spowodowały konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;
 - po 1 przypadku:
 - wzrostu stężenia miedzi w wątrobie bez jednoczesnego pogorszenia objawów hepatologicznych lub neurologicznych choroby, który spowodował konieczność uzupełnienia stosowanej terapii o cynk;
 - tocznia u chorego⁶ u którego wystąpił on uprzednio w trakcie terapii D-penicylaminą. Wystąpienie tocznia spowodowało konieczność zastąpienia terapii dichlorowodorkiem trientyny terapią cynkiem;
 - przeszczepienia wątroby z powodu podejrzenia nowotworu wątroby. Po przeszczepieniu przerwano leczenie dichlorowodorkiem trientyny.

Żadne ze zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu nie zostało uznane za związane ze stosowaną terapią.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki z badań dotyczących porównania dowolnej soli trientyny z dowolnym komparatorem. Uwzględniano jedynie wyniki dla ramienia trientyny, odstąpiono od obliczeń parametrów ze względu na brak danych dla komparatora przyjętego w analizie.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie Weiss 2013

W retrospektywnym badaniu kohortowym *Weiss 2013* przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa trientyny oraz innych chelatorów w leczeniu choroby Wilsona. Chorzy włączeni do badania prezentowali objawy hepatologiczne, neurologiczne, oba typy jednocześnie bądź byli w stanie asymptomatycznym. Niewielki odsetek chorych (5,2%) doświadczał pełnoobjawowej choroby Wilsona z niewydolnością wątroby. Monoterapii trientyną zostało poddanych 141 chorych, dla 38 pacjentów trientyna stanowiła terapię I linii, dla 103 – II linii. Zaobserwowano, że w badanej populacji chorych stosowanie trientyny zarówno jako I, jak i II linii leczenia dało rezultaty w postaci poprawy stanu chorego, jednak efekt ten był lepszy wśród pacjentów z objawami choroby.

Tabela 26. Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych w I i II linii leczenia trientyną

Badanie	OBS	Chorzy	Trientyna w I linii leczenia		Trientyna w II linii leczenia	
			n (%)	N	n (%)	N
Poprawa objawów hepatologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	25 (65,8)	38	31 (30,1)	103
		Chorzy z objawami	25 (92,6)	27	31 (68,9)	45
Pogorszenie objawów hepatologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	0 (0,0)	38	4 (3,9)	103
		Chorzy z objawami	0 (0,0)	27	4 (8,9)	45

⁶ Pacjentka, u której wystąpił toczeń została zdiagnozowana w wieku 22 lat z rozpoznaniem zapalenia wątroby oraz występowania objawów neurologicznych choroby Wilsona. Chora była leczona przez 5 lat D-penicylaminą, jednak leczenie przerwano z powodu tocznia. Terapię zmieniono na dichlorowodorek trientyny. W trakcie 11 lat leczenia zaobserwowano poprawę objawów neurologicznych, jednak nawrót tocznia wywołał konieczność zmiany terapii na cynk.

Badanie	OBS	Chorzy	Trientyna w I linii leczenia		Trientyna w II linii leczenia	
			n (%)	N	n (%)	N
Brak zmiany objawów hepatologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Chorzy z objawami	2 (7,4)	27	10 (22,2)	45
Poprawa objawów neurologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	11 (28,9)	38	26 (25,2)	103
		Chorzy z objawami	11 (55,0)	20	26 (51,0)	51
Pogorszenie objawów neurologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Wszyscy chorzy	4 (10,5)	38	8 (7,8)	103
		Chorzy z objawami	4 (20,0)	20	8 (15,7)	51
Brak zmiany objawów hepatologicznych						
Weiss 2013	48 mies.	Chorzy z objawami	5 (25,0)	20	17 (33,3)	51

Analiza ogólnego, niezależnego od linii leczenia, wpływu trientyny na nasilenie objawów hepatologicznych i neurologicznych wykazała, że:

- u około 23% chorych obserwowano polepszenie stanu chorego w odniesieniu do objawów neurologicznych, u ok 20% w odniesieniu do objawów hepatologicznych. Nie osiągnięto jednak normy obowiązującej dla badanych parametrów;
- polepszenie stanu chorego, któremu towarzyszyło osiągnięcie normy przewidzianej dla analizowanych punktów końcowych było częstsze wśród pacjentów z objawami hepatologicznymi (ok. 20% chorych) niż neurologicznymi (ok. 3% chorych);
- u około 50% chorych nie obserwowano zmiany nasilenia objawów neurologicznych ani hepatologicznych w trakcie trwania badania;
- u około 16% chorych z neurologiczną manifestacją choroby i u 8,5% chorych z objawami hepatologicznymi nie zaobserwowano zmian w nasileniu objawów;
- pogorszenie stanu chorego stwierdzono u 8,5% chorych z objawami neurologicznymi i u ok. 3% chorych z hepatologiczną manifestacją choroby.

Tabela 27. Ocena objawów hepatologicznych i neurologicznych

Badanie	OBS	Rodzaj objawów	Trientyna	
			n (%)	N
Brak zmian				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	22 (15,6)	141
		hepatologiczne	12 (8,5)	
Polepszenie stanu chorego – nie osiągnięto normy				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	33 (23,4)	141
		hepatologiczne	27 (19,1)	
Polepszenie stanu chorego – osiągnięto normę				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	4 (2,8)	141
		hepatologiczne	29 (20,6)	
Brak zmiany nasilenia objawów choroby w trakcie trwania badania				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	70 (49,6)	141
		hepatologiczne	69 (48,9)	
Pogorszenie stanu chorego				
Weiss 2013	do 48 mies.	neurologiczne	12 (8,5)	141
		hepatologiczne	4 (2,8)	

Badanie Brewer 2006

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Brewer 2006 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa substancji stosowanych w leczeniu choroby Wilsona, między innymi chlorowodoru trientyny. Równocześnie z trientyną stosowany był cynk.

Zaobserwowano, że u około 74% chorych stosowanie trientyny 2HCl powoduje brak pogorszenia objawów neurologicznych i hepatologicznych, które utrzymują się na poziomie zbliżonym do wyniku z początku terapii. U pozostałych chorych odnotowano nasilenie objawów choroby.

Analizowano także parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi oraz funkcjonowaniem wątroby. Po 8 tygodniach terapii zaobserwowano świadczący o aktywności leku wzrost ilości miedzi wydalanej z moczem oraz wzrost stężenia miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą. Po roku leczenia wymienione parametry mieściły się w granicach normy, świadcząc o dobrej skuteczności terapii trientyną.

Przed rozpoczęciem badania zbyt niski poziom albuminy (który może być wskaźnikiem nieprawidłowego funkcjonowania wątroby) występował u 39% (9/23) chorych. Po roku leczenia liczba chorych ze zbyt niskim stężeniem albuminy stanowiła 21% (3/14). Liczba chorych ze zbyt wysokim stężeniem AIAT i AspAT malała w trakcie terapii. Średnie wartości stężenia AIAT i AspAT zmieniały się w niewielkim zakresie w czasie terapii, jednak wśród chorych na chorobę Wilsona stężenie aminotransferaz przekraczające nieco górną granicę normy jest zjawiskiem powszechnym. Po roku leczenia 6 na 14 chorych miało zbyt wysokie stężenie AspAT, zbyt wysokie stężenie AIAT odnotowano u 10 na 14 chorych. Stężenie bilirubiny przekraczało górną granicę normy u 30% chorych (7/23) w momencie rozpoczęcia badania. Odsetek ten został zredukowany do 0% po roku leczenia.

Tabela 28. Parametry laboratoryjne związane z metabolizmem miedzi i funkcjonowaniem wątroby

Badanie		OBS	trientyna 2HCl + cynk	
			Średnia (SE)	N
Brewer 2006	Dobowe wydalanie miedzi z moczem (µg)	0 tyg.	270 (60)	23
		7-8 tyg.	1102 (50)	
		12 mies.	116 (30)	14
Brewer 2006	Stężenie miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą (µg/dl)	0 tyg.	10,7 (2,2)	23
		7-8 tyg.	11,8 (3,6)	
		12 mies.	7,3 (1,5)	14
Brewer 2006	Stężenie albuminy (g/dl)	0 tyg.	3,0 (0,1)	23
		7-8 tyg.	3,2 (0,1)	
		12 mies.	3,8 (0,12)	14
Brewer 2006	Stężenie AspAT (U/l)	0 tyg.	42,9 (5,1)	23
		7-8 tyg.	41,2 (5,1)	
		12 mies.	34,1 (3,2)	14
Brewer 2006	Stężenie AIAT (U/l)	0 tyg.	44,2 (3,9)	23
		7-8 tyg.	62,4 (19,9)	
		12 mies.	50,4 (5,4)	14
Brewer 2006	Stężenie bilirubiny (mg/dl)	0 tyg.	1,03 (0,11)	23
		7-8 tyg.	0,64 (0,06)	
		12 mies.	0,7 (0,12)	14

OBS - okres obserwacji

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Weiss 2013

Analiza bezpieczeństwa terapii trientyną przeprowadzona na podstawie badania Weiss 2013 wykazała, że leczenie obarczone jest niewielkim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. 7% chorych przerwało terapię trientyną z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Trientyna	
			n (%)	N
Weiss 2013	Mediana okresu obserwacji: 13,3 roku	Zgon związany z AEs	0 (0,0)	141
		Przerwanie terapii związane z AEs	10 (7,1)	
		Świąd	1 (0,7)	
		Zaburzenia przewodów pokarmowych (mdłości, ból)	2 (1,4)	
		Ból stawów	4 (2,8)	
		Ból mięśni	1 (0,7)	
		Nafropatia	1 (0,7)	
		Leukopenia	1 (0,7)	
		Podwyższony poziom przeciwciał antyjądrowych	1 (0,7)	
		Rumień	1 (0,7)	
		Toczeń rumieniowaty	1 (0,7)	
		Hirsutyzm	1 (0,7)	
		Inne	4 (2,8)	

OBS - okres obserwacji

Badanie Brewer 2006

Analizowane w badaniu punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały:

- zgon;
- anemię i/lub leukopenię;
- wzrost stężenia AST i ALT.

U chorych stosujących trientynę 2HCl zaobserwowano 1 przypadek anemii i/lub neutropenii w trakcie trwania badania. W okresie kontynuacji terapii doszło do 4 zgonów. Nie obserwowano przypadków wzrostu stężenia AIAT i AspAT.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane

Badanie	OBS	Punkt końcowy	trientyna 2HCl + cynk	
			n (%)	N
Brewer 2006	Okres kontynuacji leczenia	Zgon	4* (17,4)	23
	8 tyg.	Anemia i/lub leukopenia	1 (4,3)	
		Wzrost stężenia AIAT i AspAT	0 (0,0)	

*3 z 4 zgonów, do których doszło w trakcie kontynuacji leczenia trientyną 2HCl dotyczyły chorych, u których zaobserwowano pogorszenie objawów neurologicznych w czasie terapii o ciężkim stopniu nasilenia

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z trientyną są nudności. W trakcie leczenia może wystąpić poważna niedokrwistość z niedoboru żelaza i ciężkie zapalenie okrężnicy.

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany terapii u pacjenta z innego preparatu trientyny, ponieważ dawki podawane w przeliczeniu na trientynę – zasadę mogą nie odpowiadać dotychczasowym dawkom. Nie jest zalecane łączenie trientyny z cynkiem. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat ich jednoczesnego stosowania i nie można podać szczegółowych zaleceń odnośnie ich dawkowania.

Poniższe działania niepożądane zgłaszano w związku ze stosowaniem trientyny w leczeniu choroby Wilsona. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często

($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Cuprior

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Nieznane
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Częste
	Zapalenie dwunastnicy	Nieznane
	Zapalenie okrężnicy (w tym ciężkie zapalenie okrężnicy)	Nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna	Niezbyt częste
	Świąd	Niezbyt częste
	Rumień	Niezbyt częste
	Pokrzywka	Nieznane

ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [ADRReports] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Cuprior w analizowanej populacji chorych. Dane zbierano do 02.01.2021 r.

Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Cuprior

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zaburzenia żołądka i jelit	7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2
Badania diagnostyczne	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1

Zródło <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [data dostępu 07.01.2021 r.]

WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Cuprior (trientyna).

Tabela 33. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Cuprior

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	24
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Zaburzenia psychiczne	18
Zaburzenia układu nerwowego	54
Zaburzenia w obrębie oka	3
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia naczyniowe	7
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11
Zaburzenia żołądka i jelit	67
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	29
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	22
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	74
Badania diagnostyczne	38
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	70
Uwarunkowania społeczne	7
Procedury medyczne i chirurgiczne	17
Kwestie związane z produktem	9

Zródło <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 07.01.2021 r.]

Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Cuprior.

FDA

Na stronie FDA nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Cuprior.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Brak jest randomizowanych badań head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). Dwa główne badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 włączone do analizy dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych. Ponadto badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 były przeprowadzone wyłącznie na populacji dorosłej. W retrospektywnym badaniu Lariboisière study uczestniczyło 11 pediatrycznych pacjentów (na 43 chorych) jednakże nie wyodrębniono wyników dla tejże populacji.

Do analizy włączono 2 randomizowane, typu cross-over dotyczące farmakokinetyki TRIUMPH i TRIUMPH-2 oraz 2 retrospektywne badania Lariboisière study i Taylor 2009.

Ocena farmakokinetyki na podstawie badań TRIUMPH i TRIUMPH-2

Przedstawione wyniki pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników. Czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego substancji czynnej. T_{max} dla trientyny 4HCl wynosił 2,00 godziny, a dla trientyny 2HCl 3,00 godziny. Absorpcja trientyny wyrażona za pomocą stężenia maksymalnego (C_{max}) substancji aktywnej oraz pola pod wykresem krzywej zależności stężenia leku od czasu ekstrapolowanego do nieskończoności ($AUC_{0-\infty}$) okazała się większa w przypadku tetrachlorowodorku trientyny. W porównaniu do dichlorowodorku obserwowano wzrost C_{max} o około 68% a $AUC_{0-\infty}$ o około 56%. Ostatnia stała szybkości eliminacji leku (λ_z) oraz czas jego półtrwania ($t_{1/2}$) były zbliżone dla obu soli trientyny. Dla wyników dotyczących danych z zakresu farmakokinetyki odstąpiono od oceny istotności statystycznej.

Wyniki badania TRIUMPH-2 wskazały na liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę trientyny 4HCl.

Skuteczność kliniczna

Badanie Lariboisière study

Przedstawione w badaniu dane pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było > 12 roku życia), którzy w latach 1970-2010 byli leczeni trientyną 4HCl lub trientyną 2HCl w jednym z paryskich szpitali. Wyniki wskazały na podobną skuteczność (brak różnic statystycznych) obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję pierścienia Kaysera-Fleischera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

Badanie Taylor 2009

Do badania *Taylor 2009* włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, mediana wieku wyniosła 10,5 roku. 3 dzieci przyjmowało trientynę w pierwszej linii leczenia (2 z powodu decyzji rodziców, 1 po wystąpieniu reakcji alergicznej na pierwsze podanie D-penicylaminy), 13 zmieniło terapię z D-penicylaminy na trientynę, mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 0,84 roku (zakres: od 1 dnia do 18,8 roku). U 12 dzieci dokonano konwersji na trientynę z powodu rozwinięcia nietolerancji względem D-penicylaminy, 1 chora po 18,8 latach przyjmowania D-penicylaminy podjęła decyzję o zmianie leczenia.

Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia ($n=3$) przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AST i INR bądź tylko AST). Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii ($n=13$) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną. Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby.

Bezpieczeństwo

Badania TRIUMPH i TRIUMPH-2

W wymienionych badaniach nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie Lariboisière study

W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Łączna liczba zgłoszonych zdarzeń była niewielka, raportowano przede wszystkim zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. W badaniu odnotowano 2 zgony, oba w trakcie leczenia trientyną 2HCl. Przyczyną pierwszego zgonu był nowotwór ślinianki, drugiego – samobójstwo popełnione przez chorego z neurologicznymi objawami choroby Wilsona. Żaden zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce leku Cuprior w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą w ramach w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis). Ponadto wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy kosztów i konsekwencji (CCA, ang. cost-consequences analysis).

Porównywane interwencje

Stosowanie trientyny 4HCl w porównaniu z trientyną 2HCl w chorobie Wilsona po nietolerancji terapii D-penicylaminą.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont 1-roczy. Alternatywną wartość przetestowano w analizie wrażliwości.

Dyskontowanie

Długość horyzontu przyjętego w analizie podstawowej nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania. Dla alternatywnego horyzontu (przekraczającego 1 rok) przyjęto 3,5% stopę procentową dla dyskontowania efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Model

W celu porównania opłacalności stosowania trientyny 4HCl vs trientyny 2HCl w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca skonstruował jednorodny model Markowa. Ze względu na brak wskazania w AKL różnic w przeżyciu chorych stosujących analizowane terapie, przyjęto takie same stałe prawdopodobieństwo śmierci chorych w obu ramionach analizy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

W Analizie Klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi technologiami medycznymi. W związku z czym wnioskodawca odstąpił od modelowania różnic w skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora. Nie odnaleziono różniących zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi technologiami.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w związku z tym przyjęto założenie, że perspektywy są tożsame.

Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Ponadto zgodnie z Wytycznymi AOTMiT opracowano analizę kosztów i konsekwencji (CCA).” Dodatkowo „zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.”

Model

W celu porównania opłacalności stosowania trientyny 4HCl vs trientyny 2HCl we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca skonstruował jednorodny model Markowa. Prawdopodobieństwo śmierci chorego w chorobie Wilsona przyjęto na podstawie danych z badania Dzieżyc 2014. Ze względu na brak wskazania w AKL różnic w przeżyciu chorych stosujących analizowane terapie, przyjęto takie same stałe prawdopodobieństwo śmierci chorych w obu ramionach analizy.

Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono dwa stany:

1. Aktywne leczenie,
2. Zgon (stan pochłaniający).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych w horyzoncie rocznym. Zdarzenia, takie jak zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Jakość życia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych (dla poszczególnych stanów w modelu) w analizowanym wskazaniu.

Ze względu na brak odnalezienia publikacji z jakością życia chorych mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D, do analizy włączono badania (Schaefer 2015 oraz Svetel 2011), w których jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36. Następnie, wykorzystując funkcję mapującą z publikacji Rowen 2009 wyniki z kwestionariusza SF-36 przekształcono na wyniki zgodne z EQ-5D.

Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 34. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Dyskontowanie

W analizie podstawowej nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani wyników zdrowotnych ze względu na długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie, która nie przekracza 1 roku. Dla alternatywnego horyzontu czasowego (2-letniego) przyjęto 3,5% stopę procentową dla dyskontowania efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty monitorowania.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt leków

Lek Cuprior (trientyna 4HCl) nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Komparator (trientyna 2HCl; Syprine) jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku wnioskodawca oszacował na podstawie *Przewodnika po cenach leków* oraz kursu walutowego podawanego przez NBP⁷.

Tabela 35. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Dawkowanie

Trientyna 4HCl – zgodnie z ChPL Cuprior: 450–975 mg (3–6,5 tabletek) na dobę u dorosłych i 225-600 mg (1,5-4 tabletek) na dobę u dzieci.

Trientyna 2HCl – na podstawie raportu Agencji (OT.4311.28.2018): 750-1250 mg/dobę u dorosłych i 500-750 mg/dobę u dzieci.

Tabela 36. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Dawkowanie	
trientyna 4HCL	450–975 mg (3–6,5 tabletek) na dobę u dorosłych i 225-600 mg (1,5-4 tabletek) na dobę u dzieci	
trientyna 2HCL	500-750 mg/dobę u dzieci i 750-1250 mg/dobę u dorosłych	

W oparciu o dawkowanie i ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz koszt roczny. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 37. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

⁷ Kurs walutowy NBP, 1 USD = 3,9058 PLN z dnia 16 czerwca 2020 r.
<https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a029z200212>

Koszty monitorowania

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

Tabela 38. Koszt monitorowania leczenia

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wnioskodawca uznał za nieróżniący (w związku z brakiem wykazania różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem), zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te nie były ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Całkowite koszty różniące

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Charakter poniższych wartości jest orientacyjny – związane jest to z faktem, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chory pozostają na aktywnej terapii.

Tabela 39. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

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

Podsumowanie założeń

Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości.

Tabela 40. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

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

Wyniki analizy kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te przedstawiono w rozdziale 5.2.3 Wyniki analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów i konsekwencji

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca obliczył cenę progową (maksymalną) na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, określoną jako wartość ceny zbytu netto trientyny 4HCl, przy której koszty porównywanych terapii są sobie równe.

Wyliczone przez wnioskodawcę ceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z komparatorem nie odnaleziono badania RCT, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami (trientyna 4HCl vs trientyna 2HCl).

Wnioskodawca wskazuje iż „zgodnie z art. 13. Ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów.”

Tabela 44. Wyniki analizy CUR

--	--

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 45. Scenariusze analizy wrażliwości

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]

[Redacted text block]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór trientyny 2HCl jako komparatora, uznano za zasadny. Dodatkowy komentarz: 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie CMA. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił także wyniki CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie podstawowej nie uwzględniono dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych ze względu na długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie, która nie przekracza 1 roku. Dla alternatywnego horyzontu czasowego (przekraczającego 1 rok) przyjęto 3,5% stopę procentową dla dyskontowania efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Przyjęcie wieku dla chorych na podstawie publikacji Weiss 2013 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ze względu na brak odnalezienia badań, w których jakość życia chorych mierzona byłaby za pomocą kwestionariusza EQ-5D w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji Schaefer 2015, w której dokonano pomiaru jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza SF-36. Wartości z kwestionariusza SF-36 zostały przekształcone w wartości z kwestionariusza EQ-5D w oparciu o mechanizm mapowania przedstawiony w publikacji Rowen 2009.

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne uwzględnione w analizie stanowią koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Dodatkowe komentarze Agencji:

Komparator

Pewne wątpliwości budzi uznanie ceny (komparatora) z serwisu Drugs.com za cenę hurtową brutto (). Zgodnie z Art. 7 ust. 7 ustawy o Refundacji wydaje się zasadnym uwzględnienie marży. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ dnia 12.01.2021 r. pismem znak PLD.45340.1.2021.KW w latach 2018-2020 produkt Syprine został sfinansowany w ramach importu docelowego u 1 pacjenta, a średnia cena netto sprzedaży leku wynosiła 108 000 PLN (cena zawiera marżę hurtową).

Dodatkowy komentarz przedstawiono w Rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej testowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY).

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Walidacja zewnętrzna

Ze względu na przyjęcie w ramach analizy ekonomicznej horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej. Tym samym w ramach walidacji zewnętrznej nie dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania trientyny 4HCl (produkt Cuprior) w leczeniu pacjentów z chorobą Wilsona w ramach programu lekowego w porównaniu do trientyny 2HCl.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent), które zgodnie z założeniami analizy można uznać za tożsame.

Przeprowadzono analizę techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie. Dodatkowo przeprowadzono także analizę kosztów i konsekwencji.



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) w ramach programu lekowego.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych, młodzież i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta), które zgodnie z założeniami analizy można uznać za tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji tetrachlorowodoru trientyny w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją preparatu Cuprior w ramach programu lekowego.

Koszty

W analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono: koszty leków oraz koszty monitorowania. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów – wariant podstawowy

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelową na podstawie danych pochodzących z dwóch badań epidemiologicznych (Moller 2011, Merle 2007), Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2020) [redacted]

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

Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów – wariant alternatywny

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Oszacowanie populacji leczonej technologią wnioskowaną

Wnioskodawca przyjął założenie że wszyscy chorzy z populacji docelowej w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będą stosować produkt leczniczy Cuprior.

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

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków oraz koszty monitorowania.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt leczenia wspomagającego wnioskodawca uznał za nieróżniące (uznając je za koszty wspólne, bez wpływu na wynik analizy).

Charakterystyka i kalkulacje dla poszczególnych kategorii kosztowych zostały przedstawione w Analizie Ekonomicznej.

Dawkowanie tetrachlorowodoru trientyny

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cuprior w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą tetrachlorowodorek trientyny podawany jest w dawce 450–975 mg (3–6,5 tabletek) na dobę u dorosłych i 225-600 mg (1,5-4 tabletek) na dobę u dzieci.

Dawkowanie dichlorowodoru trientyny

Dawkowanie dichlorowodoru trientyny oszacowano na podstawie danych zawartych w raporcie AOTMIT (OT.4311.28.2018). W raporcie wskazano że w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą dichlorowodorek trientyny podawany jest w dawce 500-750 mg/dobę u dzieci i 750-1250 mg/dobę u dorosłych.

Tabela 52. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie (w mg)

Cena tetrachlorowodoru trientyny

Cena dichlorowodoru trientyny

Dichlorowodorek trientyny jest finansowany w Polsce w ramach importu docelowego i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cena komparatora została oszacowana na podstawie danych pochodzących serwisu Drugs.com (na dzień 27 marca 2020 r.) oraz kursu walutowego podawanego przez Narodowy Bank Polski (na dzień 16 czerwca 2020 r., 1 USD = 3,9058 PLN).

Tabela 53. Ceny leków uwzględnione w analizie (w PLN)

Na podstawie dawkowania i cen leków przedstawionych powyżej wnioskodawca wyznaczył jednostkowy koszt leków w przeliczeniu na opakowanie oraz koszt roczny.

Tabela 54. Koszty leków uwzględnione w analizie (w PLN)

Koszty terapii

W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- Przyjęto że przeciętny rok trwa dokładnie 365,24 dnia.
- Przyjęto cykl modelu trwający 30,44 dnia.

- „W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w marcu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w marcu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 3 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii, w trzecim roku koszt od 25 do 36 miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 4 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 8 miesięcy terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 8 do 20 miesiąca modelu, w trzecim roku BIA koszt od 20 do 32 miesiąca modelu itd.”
- Średni koszt leczenia chorego został policzony jako średnia ważona odsetka (udziału) i kosztu dla odpowiedniego roku terapii.

Tabela 55. Koszty ponoszone w terapii tetrachlorowodorkiem trientyny w ciągu roku (w PLN) w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia

T	M	K			K		
		K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K
I	M	K	K	K	K	K	K

Tabela 56. Koszty ponoszone w terapii dichlorowodorkiem trientyny w ciągu roku (w PLN) w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia

T	M	K		
		K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K
I	M	K	K	K

Tabela 57. Średni roczny koszt terapii tetrachlorowodorkiem trientyny w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego

Tabela 58. Średni roczny koszt tetrachlorowodorku trientyny (leku Cuprior) w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego

Tabela 59. Średni roczny koszt terapii dichlorowodorkiem trientyny w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego

Tabela 60. Koszty różniące porównywane technologie w ujęciu rocznym (w PLN)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Zestawienie wyników BIA z perspektywy płatnika publicznego / perspektywy wspólnej

[Redacted]									
[Redacted]									

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z opinią Prof. dr hab. n. med. Anny Członkowskiej wielkość populacji docelowej wynosi aktualnie 100-150 pacjentów oraz 2-5 nowych pacjentów rocznie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono całkowite przejęcie rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2018 – 2020 w ramach importu docelowego sfinansowano: Syprine dla jednego pacjenta oraz Cuprior dla jednego pacjenta.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Dodatkowe ograniczenia:

- Pewne wątpliwości budzi uznanie ceny (komparatora) z serwisu Drugs.com za cenę hurtową brutto. Zgodnie z Art. 7 ust. 7 ustawy o Refundacji wydaje się zasadnym uwzględnienie marży (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 63. Ceny produktów zidentyfikowane przez analityków

Produkt leczniczy	Wielkość opakowania	Koszt opakowania [PLN]	Komentarz
Syprine (źródło: Drugs.com)	100 a 250 mg		<u>Wykorzystana w modelach.</u> Oszacowana na podstawie danych pochodzących serwisu Drugs.com (na dzień 27 marca 2020 r.) oraz kursu walutowego podawanego przez Narodowy Bank Polski (na dzień 16 czerwca 2020 r., 1 USD = 3,9058 PLN). Uznana przez wnioskodawcę za cenę hurtową brutto. Zgodnie z Art. 7 ust. 7 ustawy o Refundacji wydaje się zasadnym uwzględnienie marży*.
Syprine (źródło: MZ)	100 a 250 mg	108 000,00	Zgodnie z pismem MZ PLD.45340.1.2021.KW. Średnia cena netto sprzedaży. Cena zawiera marżę hurtową.

* Artykuł 7, ustęp 7 ustawy o Refundacji: „Dla leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wydawanych w trybie, o którym mowa w art.39 ust.1, ustala się marżę hurtową w wysokości 10%. Marża detaliczna wynosi 100% wartości urzędowej marży detalicznej ustalonej w ust.4 dla danego przedziału ceny hurtowej.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 64. Założenia i wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego/perspektywy wspólnej

Zakres	Wariant	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3					
		W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9			
Wariant 4													
Wariant 5													

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10 E83.01)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

W analizie założono horyzont 3-letni. Finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie dostarczył Analizy Racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”.

Komentarz AOTMiT:

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10: **E83.01**, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10: E83.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Pani Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska w swojej opinii wskazuje jako możliwe niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją produktu Cuprior następujące sytuacje:

„Brak doświadczenia klinicznego może doprowadzić do niepotrzebnego długoterminowego stosowania leku.

Ocena efektu wymaga doświadczenia.

W przypadkach gdy nastąpiło gwałtowne pogorszenie neurologiczne na początku leczenia (zaliczane również do działań niepożądanych) przy leczeniu pierwszym lekiem (Cuprenil) należy zmienić lek na Zincteral i odwrotnie Zinctreal na Cuprenil), a dopiero jak po 3-6 m. można rozważyć podanie Cuprioru.

Jeżeli nie nastąpi po 6 -12m.przy leczeniu Cupriorem poprawa neurologiczna, należy przerwać leczenie (nie można oczekiwać poprawy) i powrócić do leczenia Zincteralem lub Cuprenilem (punkt 6 kryteria wyłączenia).

Jeżeli uzyskamy poprawę neurologiczną przy stosowaniu Cuprioru trwającą co najmniej 6 m. powinno się rozważyć przejście do leczenia podtrzymującego Zincteralem (punkt 7 kryteria wyłączenia).

Jedynie działania niepożądane (nieneurologiczne) typowe dla Zincteralu i dla Cuprenilu uniemożliwiający stosowanie obu tych leków, uzasadnia stosowanie trientyny przewlekłe.

Trzeba podkreślić, że pogorszenie neurologiczne po stabilizacji stanu (po kilku miesiącach lub latach leczenia) jest najczęściej wynikiem przerwania leczenia przez pacjenta lub zastosowania innych leków (np. psychotropowych), urazu, operacji, czy narażenia na toksyny.

Również nieregularne leczenie doprowadza do narastania objawów wątrobowych, często gwałtownych wymagających transplantacji.

Dlatego u pacjentów dłużej leczonych w przypadku pogorszenia podanie trientyny nie jest uzasadnione.

Cena leku jest bardzo wysoka. Pochopne podanie leku nie spowoduje poprawy efektów leczenia, a narazi budżet na ogromne koszty.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny) w analizowanym wskazaniu 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/>
- 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/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31 grudnia 2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *cuprior*, *trientine tetrachlorhydrate*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach wskazano wysoką korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania produktu (bez wykazania korzyści nad dichlorowodorkiem trientyny) przy korzystniejszym wpływie na budżet.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 65. Rekomendacje refundacyjne dla Cuprior (tetrachlorowodorek trientyny)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Cuprior wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w leczeniu choroby Wilsona, jednak nie wykazano przewagi nad dichlorowodorkiem trientyny.
SMC 2019	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Tetrachlorowodorek trientyny (Cuprior) jest dopuszczony do użytku w obrębie NHS Scotland. Analizowane wskazanie: leczenie choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci ≥ 5 roku życia nietolerujących terapii D-penicylaminą. Tetrachlorowodorek trientyny jest alternatywą dla innej formułacji trientyny, prezentując niższy wpływ na budżet.
ZiN 2020	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Produkt Cuprior został uznany za ekwiwalent terapeutyczny w stosunku do Cufence we leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą. Wprowadzenie produktu do refundacji może wiązać się z oszczędnościami.

HAS - Haute Autorité de Santé, **SMC** - Scottish Medicines Consortium, **ZiN** - Zorginstituut Nederland

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 66. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100%	Nie
Belgia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	100%	Nie
Estonia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Tak	100%	Nie
Grecja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100%	Nie
Irlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%	Nie
Norwegia	Tak	100%	Nie
Portugalia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	100%	Nie
Węgry	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	100%	Nie
Włochy	Tak	100%	Nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cuprior jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W każdym z krajów poziom refundacji wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.11.2020 r., znak PLR.4500.684.2020.15.MN, (data wpływu do AOTMiT 16.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Cuprior (trientyna) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał dihydrochlorek trientyny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest randomizowanych badań head to head porównujących trientynę 4HCl z trientyną 2HCl (Syprine). Dwa główne badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 włączone do analizy dotyczą porównania wyłącznie parametrów farmakokinetycznych. Ponadto badania TRIUMPH i TRIUMPH-2 były przeprowadzone wyłącznie na populacji dorosłej. W retrospektywnym badaniu Lariboisière study uczestniczyło 11 pediatrycznych pacjentów (na 43 chorych) jednakże nie wyodrębniono wyników dla tejże populacji.

Do analizy włączono 2 randomizowane, typu cross-over dotyczące farmakokinetyki TRIUMPH i TRIUMPH-2 oraz 2 retrospektywne badania Lariboisière study i Taylor 2009.

Ocena farmakokinetyki na podstawie badań TRIUMPH i TRIUMPH-2

Przetawione wyniki pochodzą od zdrowych dorosłych ochotników. Czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego substancji czynnej. T_{max} dla trientyny 4HCl wynosił 2,00 godziny, a dla trientyny 2HCl 3,00 godziny. Absorpcja trientyny wyrażona za pomocą stężenia maksymalnego (C_{max}) substancji aktywnej oraz pola pod wykresem krzywej zależności stężenia leku od czasu ekstrapolowanego do nieskończoności ($AUC_{0-\infty}$) okazała się większa w przypadku tetrachlorowodoru trientyny. W porównaniu do dichlorowodoru obserwowano wzrost C_{max} o około 68% a $AUC_{0-\infty}$ o około 56%. Ostatnia stała szybkości eliminacji leku (λ_z) oraz czas jego półtrwania ($t_{1/2}$) były zbliżone dla obu soli trientyny. Dla wyników dotyczących danych z zakresu farmakokinetyki odstąpiono od oceny istotności statystycznej.

Wyniki badania TRIUMPH-2 wskazały na liniową i proporcjonalną do dawki kinetykę trientyny 4HCl.

Skuteczność kliniczna

Badanie Lariboisière study

Przedstawione w badaniu dane pochodzą od 43 chorych (w tym 11 pediatrycznych pacjentów, z których 3 było > 12 roku życia), którzy w latach 1970-2010 byli leczeni trientyną 4HCl lub trientyną 2HCl w jednym z paryskich szpitali. Wyniki wskazały na podobną skuteczność (brak różnic statystycznych) obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję pierścienia Kaysera-

Fleischera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

Badanie Taylor 2009

Do badania *Taylor 2009* włączonych zostało 16 chorych z populacji pediatrycznej, mediana wieku wyniosła 10,5 roku. 3 dzieci przyjmowało trientynę w pierwszej linii leczenia (2 z powodu decyzji rodziców, 1 po wystąpieniu reakcji alergicznej na pierwsze podanie D-penicylaminy), 13 zmieniło terapię z D-penicylaminy na trientynę, mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 0,84 roku (zakres: od 1 dnia do 18,8 roku). U 12 dzieci dokonano konwersji na trientynę z powodu rozwinięcia nietolerancji względem D-penicylaminy, 1 chora po 18,8 latach przyjmowania D-penicylaminy podjęła decyzję o zmianie leczenia.

Wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie trientyny w pierwszej linii leczenia (n=3) przyjmowali ją przez cały czas trwania obserwacji. U 2 chorych z tej podgrupy stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (AST i INR bądź tylko AST). Wśród dzieci, którym zmieniono rodzaj terapii (n=13) nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby zaobserwowano u 4 chorych – wystąpiły u nich nieprawidłowe wyniki INR, bilirubiny, AST bądź albuminy. 3 z 13 dzieci przerwało leczenie trientyną. Wyniki badań laboratoryjnych opisujących funkcjonowanie wątroby uległy normalizacji u większości chorych uwzględnionych w badaniu – ustąpienie objawów choroby obserwowano u dzieci z hepatologiczną manifestacją choroby.

Analiza bezpieczeństwa

Badania TRIUMPH i TRIUMPH-2

W wymienionych badaniach nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie Lariboisière study

W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Łączna liczba zgłoszonych zdarzeń była niewielka, raportowano przede wszystkim zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. W badaniu odnotowano 2 zgony, oba w trakcie leczenia trientyną 2HCl. Przyczyną pierwszego zgonu był nowotwór ślinianki, drugiego – samobójstwo popełnione przez chorego z neurologicznymi objawami choroby Wilsona. Żaden zgon nie został powiązany ze stosowanym leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie. Dodatkowo przeprowadzono także analizę kosztów i konsekwencji. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie założono horyzont 3-letni. Finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Wilsona (ICD-10: E83.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10: **E83.01**, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10: E83.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach wskazano wysoką korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania produktu Cuprior (bez wykazania korzyści nad dichlorowodorkiem trientyny) przy korzystniejszym wpływie na budżet.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Analiza Problemu decyzyjnego	
ChPL Cuprior	ChPL Cuprior https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cuprior (data ostatniej aktualizacji: 21.09.2020 r.)
Raport AOTMiT OT.4311.22.2019	Wilzin (octan cynku) we wskazaniu: choroba Wilsona, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 15 stycznia 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/289/RPT/289_RPT_OT.4311.22.2019_Wilzin_15.01.2020_BIP.pdf (dostęp: 07.01.2021 r.)
Tarnacka 2008	Tarnacka B., Członkowska A., Choroba Wilsona, Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, (3): 125–128
Orphanet 2020	https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=134&MISSING%20CONTENT=Cchoroba-Wilsona&search=Disease_Search_Simple&title=Choroba%20Wilsona
Rekomendacje kliniczne	
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.
Analiza kliniczna	
ADRReports	https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (dostęp: 07.01.2021 r.)
Berman 1991	Berman D., Leventhal R., Gavalier J. I in., <i>Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure</i> . <i>Gastroenterology</i> 1991;100:1129-34.
Brewer 2006	Brewer G., Askari F., Lorincz M. i in. <i>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</i> . <i>Arch Neurol</i> . 2006; 63:521-527
Członkowska 2018	Członkowska A., Litwin T., Dusek P. i in. <i>Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease</i> . <i>Nat Rev Dis Primers</i> 2018, 4(1):21
EMA 2010	Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA, 2010 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
EMA 2017	CHMP assessment report. Cuprior. EMA/308946/2017. 21 April 2017 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 22.12.2020)
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, I in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook .
Poujois 2018	Poujois A., Woimant F. <i>Wilson's disease: a 2017 update</i> . <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> 2018
Taylor 2009	Taylor R., Chen Y. i in. <i>Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature</i> . <i>Eur J Pediatr</i> 2009; 168: 1061-68
Weiss 2013	Weiss K., Thur k F., Gotthard D. i in. <i>Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease</i> . <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2013; 11(8): 1028-35
WHO UMC 2020	http://www.vigiaccess.org/ (dostęp: 07.01.2021 r.)
Rekomendacje refundacyjne	
ZiN 2020	Zorginstituut Nederland, Trientine tetrahydrochloride (Cuprior) the treatment of Wilson's disease, 2020, https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2020/03/19/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-the-treatment-of-wilson%E2%80%99s-disease (dostęp: 07.01.2021 r.)
SMC 2019	The Scottish Medicines Consortium, Trientine tetrahydrochloride (equivalent to 150 mg trientine) film-coated tablets (Cuprior), 2019, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4889/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-abbreviated-final-oct-2019-for-website.pdf (dostęp: 07.01.2021 r.)
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, Cuprior (trientine tetrachlorhydride), copper chelator. Transparency Committee opinion summary, 2019, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/cuprior_summary_ct17264.pdf (dostęp: 07.01.2021 r.)

Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet	
GUS 2020	Baza Demografia, Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2019,6,26.html (dostęp: 07.01.2021 r.)
Moller 2011	Moller L.B., Horn N., Jeppesen T.D. i in., <i>Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease</i> , European Journal of Human Genetics, 2011; 19:935-941
Merle 2007	Merle U., Schaefer M., Ferenci P. i in., <i>Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study</i> , Gut, 2007; 56(1):115-20
Drugs.com Syprine	Strona internetowa będąca przewodnikiem po cenach leków. https://www.drugs.com/price-guide/syprine (dostęp: 07.01.2021 r.)
BioSpace 2018	BioSpace, Price of Teva's Generic Drug to Treat Wilson's Disease Sparks Outrage. Published: Feb 26, 2018. https://www.biospace.com/article/price-of-teva-s-generic-drug-to-treat-wilson-s-disease-sparks-outrage/ (dostęp: 07.01.2021 r.)
Raport AOTMiT OT.4311.28.2018	Syprine (trientyna) we wskazaniu: choroba Wilsona, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 17.10.2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/126/RPT/126_OT.4311.28.2018_Syprine_2019.01.14.pdf (dostęp: 07.01.2021 r.)
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2009, 7:27
Schaefer 2015	Schaefer M., Gotthardt D.N., Ganion N. i in., <i>Wilson disease: Health-related quality of life and risk for depression</i> , Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, Vol.40, No. 3 p. 349-356, 2015
Svetel 2011	Svetel M., Pekmezović T., Tomić A. i in., <i>Quality of life in patients with treated and clinically stable Wilson's disease</i> , Movement disorders, 2011; 26(8):1503-8
Weiss 2013	Weiss K.H., Thurk F., Gotthardt D.N. i in., <i>Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013; 11(8):1028-35
Przewodnik po cenach leków	Strona internetowa będąca przewodnikiem po cenach leków, https://www.drugs.com/price-guide/syprine (data dostępu: 27.03.2020 r.)
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Dzieżyc 2014	Dzieżyc K., Karliński M., Litwin T. i in., <i>Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients</i> , European Journal of Neurology, 2014; 21: 332–337

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24.06.2020 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21.12.2020 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21.12.2020 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Cuprior (tertrachlorowodorek trientyny) w leczeniu choroby Wilsona u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat nietolerujących terapii D-penicylaminą. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 22.06.2020 r.