



Originalas nebus siunčiamas
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2020-03-19 Nr. (23.1) RA-
647

Kopija:
UAB „Baltic Clinical Research“
donatas@balticCRO.com

↓ 2019-12-17 Nr. (23.1)3R-
23121

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

CUPRIOR (Trientino tetrahydrochloridas), 150 mg, plėvele dengtos tabletės

Dozavimas: Rekomenduojama dozė yra nuo 450 iki 975 mg (3–6,5 plėvele dengtos tabletės) per parą ir ji dalijama į 2–4 dozes. Įprastais atvejais pradinė dozė turėtų atitikti mažiausią spektro dozę, vėliau ją reikėtų pritaikyti, atsižvelgiant į paciento klinikinį atsaką. Patikimiausias rodiklis terapijos poveikiui stebėti yra laisvojo vario kiekis serume, kuris apskaičiuojamas iš bendro vario kiekio atėmus prie ceruloplazmino prisijungusio vario kiekį (normalus laisvojo vario kiekis serume paprastai svyruoja nuo 100 iki 150 mikrogramų/l).

Veikimo mechanizmas: Trientinas yra vario kompleksonas, kurio pagrindinis veikimo mechanizmas yra absorbuoto vario šalinimas iš organizmo, suformuojant stabilų kompleksą, kuris vėliau pašalinamas su šlapimu. Trientinas taip pat gali cheluoti varį virškinamajame trakte ir taip slopinti vario absorbciją.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos:

Cuprior skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai):

Cuprior skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu. TLK-10-AM E83.0

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją

Šiuo metu kompensuojami vaistiniai preparatai: Cinkas

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

1. *gmp-orphan SA. TRIUMPH Clinical Study Reeport: Trientine hydrochloride vs. Tetra hydrochloride: a phase 1, single center, randomized, interventional, single dose, open-label. The Netherlands : s.n., 2015. GMPO-131-001*
2. *gmp-orphan SA. TRIUMPH-2 Clinical Study Report: Trientine dihydrochloride (Syprine® capsules) vs. tetrahydrochloride (tablets): a Phase 1, single center, randomised, interventional, open-label, 4-way crossover study in adult healthy male and female subjects to evaluate the pharmacokinetics a. Netherlands : s.n., 2017. GMPO-131-003*
3. *gmp-orphan SA. Lariboisière Clinical Study Report - A Retrospective Survey Of Clinical Experience with Trientine Tetrahydrochloride Salt and Trientine Dihydrochloride Salt As Therapy For Wilson's Disease. Paris, France : s.n., 2015.*
4. *Merle, U., et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. 2007 m., Gut, p. 115-120.*
5. *Brewer GJ, et al. 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. 521-527, s.l. : ARCH NEUROL, 2006 m., T. 63.*
6. *Brewer GJ, et al. Tetrathiomolybdate versus Trientine in the Initial Treatment of Neurologic Wilson's Disease. Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology, 2007 m., T. 3, p. 153-165.*
7. *Weiss, KH. et al. Efficacy and Safety of Oral Chelators in Treatmen of Patients With Wilson Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Vol. 11, 2013 m., p. 1028-1035.*

Komentaras

TRIUMPH ir TRIUMPH-2 yra bioekvivalentiškumo tyrimai su sveikais savanoriais, šie tyrimai terapinei vertei nustatyti nėra tinkami ir vertinami nebus.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas? *	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Lariboisiere</i>	0			0			0	0
<i>Brewer et al.</i>	1		0	1	1		0	3
<i>Merle et al.</i>	0			0			0	0
<i>Weiss et al.</i>	0			0			0	0

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• *Lariboisière*

Tai retrospektyvinis vienam centre atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti trientino tetrahydrochlorido (TRT) druskos saugumą ir efektyvumą gydant Vilsono ligą su Trientino

dihidrochlorido (TRD) druska. Tyrimo metu buvo analizuojami visi prieinami pacientų duomenys (rutiniškai atlikti pacientų vizitų metu) sukaupti Lariboisière ligoninėje nuo 1970m. iki 2010m.

Įtraukimo kriterijai:

1. Pacientui iki 2010m. diagnozuota Vilsono liga
2. Gydytas TRT arba TRD monoterapija buvo skiriamas ilgiau nei 12mėn.

Neįtraukimo kriterijai:

1. TRT arba TRD skiriamas Vilsono ligos gydymui derinyje su kitais medikamentais

Komentaras

Nepaisant to, kad tyrimo įtraukimo/neįtraukimo kriterijuose nėra numatyta, kad gydymas trientinu (TRT ar TRD) turi būti skiriamas kaip antros ar vėlesnės eilės Vilsono ligos gydymas, didžioji dalis pacientų dalyvavusių tyrime trientino negavo kaip pirmos eilės gydymo. 38 iš 43 tyrime dalyvavusių pacientų trientiną gavo kaip antros eilės arba vėlesnį gydymą, 36 iš jų prieš tai buvo gydyti D-penicilaminu. 29 pacientams dalyvavusiems tyrime gydymas trientinu buvo paskirtas dėl netoleruojamo gydymo D-penicilaminu.

Tyrimas nerandomizuotas. Pacientams buvo skiriama TRT arba TRD. Vilsono ligos gydymas buvo paremtas 2008 m. išleistu HAS (pranc. Haute Autorité de Santé) protokolu. Pareiškėjo teigimu pacientams iki 2008 m. buvo skiriamas gydymas pagal vietinį, panašų į HAS, protokolą. HAS ir vietinis gydymo protokolai nėra pateikti.

Pasak pareiškėjo įprastinė trientino suaugusiųjų dozė nurodyta HAS protokole yra 1500 mg/d, skiriama per 2-3 kartus, tačiau nėra nurodyta, kuri trientino druska minima (TRT ar TRD). Pasak pareiškėjo įprastinė trientino pediatriinė dozė nurodyta HAS protokole yra 750-900 mg/d. Pareiškėjas nurodo, kad įprastai vaikams yra skiriama 20mg/kg/d TRD, per 2-3 kartus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). BI apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties

Pagrindinė vertinamoji baigtis neapibrėžta.

Nenurodyta. Nurodyta, kokie rodikliai bus vertinti tyrimo metu.

Rodikliai

Buvo vertinti šie kepenų tyrimai: aminotransferazės, bilirubinas, protrombino laikas, ultragarsinis kepenų tyrimas, kepenų cirozės žymenys (vaizdiniuose tyrimuose, klinikiniai portinės hipertenzijos požymiai).

Buvo vertinami šie neurologiniai tyrimai: neurologinė simptomatika klinikinio ištyrimo metu, vaizdiniai smegenų tyrimai.

Taip pat vertinta: Kayser Fleischer žiedų buvimas, vario konc. serume ir šlapime, ceruloplazmino konc. serume ir šlapime.

Pradedant gydymą arba keičiant jį visi pacientai buvo įvertinti dėl: hepatomegalijos, splenomegalijos, stemplės venų varikozijų, apatinių galūnių edemos, geltos, ascito, žaibinio hepatito, encefalopatijos, portinės hipertenzijos ir kitų įvykių potencialiai susijusių su Vilsono liga.

Vertinimas

Pacientų vizitų metu kepenų ir neurologinių tyrimų rezultatai buvo vertinami kaip: pagerėję, nepakitę, arba pablogėję

Kayser Fleischer žiedai buvo vertinami kaip: padidėję, sumažėję arba išnykę

Komentaras

Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra nurodyta kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo problemą (angl. multiplicity issue) t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t.

Rezultatai:

Į tyrimą įtraukti 43 pacientai. Kryžminis tyrimo metodas taikytas nebuvo, tačiau dalis pacientų buvo įvertinti du kartus, nes nutraukus gydymą ir vėl jį atnaujinus, tai buvo skaičiuojama kaip naujas gydymo kursas t.y. į tyrimą pateko 43 pacientai, 14 iš jų gydymas buvo nutrauktas ir vėl atnaujintas. Todėl efektyvumas buvo vertintas remiantis duomenimis apie 57 gydymo kursus. Antros ir vėlesnės eilės gydymą atitiko 43 gydymo kursai (tai iš dalies atitinka skyrimo sąlygą, kokie gydymo efektyvumo duomenys užfiksuoti pacientams, kurie nutraukė prieš tai skirtą gydymą D-penicilaminu dėl netoleravimo - nepateikta).

Vertinamosios baigtys

Kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 3 (23,08 proc.), nepasikeitė 10 (76,92 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 13 (29,55 proc.), nepasikeitė 10 (76,92 proc.), pablogėjo 2 (4,54 proc.) pacientams. Kepenų pažeidimo simptomų įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p=0,842$. Neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 4 (30,77 proc.), nepasikeitė/nebuvo simptomų 9 (69,23 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 12 (27,27 proc.), nepasikeitė 31 (70,46 proc.), pablogėjo 1 (2,27 proc.) pacientams. Neurologinio pažeidimo įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p=0,172$.

Table 5 Evolution of Symptoms - All Patients (i.e. patients presenting with hepatic and/or neurologic symptoms at sequence start)

	TETA 4HCl (n = 13)	TETA 2HCl (n = 44)	p-value
Hepatic evolution			
Number of sequences	13	44	
Rating of hepatic symptoms at end of sequence			0,842
Improvement	3 (23,08%)	13 (29,55%)	
Unchanged	10 (76,92%)	29 (65,91%)	
Worsening	0	2 (4,54%)	
Neurologic evolution			
Number of sequences	13	44	
Rating of neurologic symptoms at end of sequence			0,172
Improvement	4 (30,77%)	12 (27,27%)	
Unchanged / no symptoms	9 (69,23%)	31 (70,46%)	
Worsening	0	1 (2,27%)	

* Comparison test for qualitative variables, the Fisher exact test if the frequency was < 3, otherwise Chi square test, and for comparison test for quantitative variables, the Student test.

Duomenys apie kepenų pažeidimo ir neurologinio pažeidimo pokyčius pacientams, kuriems trientinas buvo skiriamas, kaip antros ir vėlesnės eilės gydymas. Kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 2 (18,18 proc.), nepasikeitė 9 (81,82 proc.), pablogėjo 0 pacientų. Tuo tarpu kepenų pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 13 (30,95 proc.), nepasikeitė 27 (64,29 proc.), pablogėjo 2 (4,76 proc.) pacientams. Kepenų pažeidimo simptomų įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai nereikšmingi $p=0,670$. Neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRT grupėje pagerėjo 4 (36,36 proc.), nebuvo simptomų 2 (18,18 proc.), nepakito 5 (45,45 proc.) pacientų. Tuo tarpu neurologinio pažeidimo simptomai pacientams esantiems TRD grupėje pagerėjo 12 (28,57 proc.), nebuvo 24 (57,14 proc.), nepakito 6 (14,29 proc.) pacientams. Neurologinio pažeidimo įverčio pokyčiai tarp grupių statistiškai reikšmingi $p=0,030$.

Komentaras

Remiantis pateiktais neurologinių simptomų duomenimis nėra aišku, kas buvo lyginta tarp grupių t.y. tarp ko nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas vertinant gydymo efektyvumą antrai ir trečiai Vilsono ligos gydymo eilei.

Table 26 Evolution of symptoms – All Patients treated second/third line (i.e. patients presenting with hepatic and/or neurologic symptoms at sequence start)

	TETA 4HCl (n = 11)	TETA 2HCl (n = 42)	p-value
Hepatic evolution: rating of hepatic symptoms at end of sequence			0.670
Improvement	2 (18.18%)	13 (30.95%)	
Unchanged	9 (81.82%)	27 (64.29%)	
Worsening	0	2 (4.76%)	
Neurologic evolution: rating of neurologic symptoms at end of sequence			0.030
Improvement	4 (36.36%)	11 (28.57%)	
Absent	2 (18.18%)	24 (57.14%)	
Unchanged	5 (45.45%)	6 (14.29%)	

Table 27 Evolution of Kayser-Fleisher rings where present at start of sequence

	TETA 4HCl (n = 11)	TETA 2HCl (n = 42)
Present at initiation	7 (63.64%)	16 (38.10%)
Increase	1 (14.29%)	0
Diminution	2 (28.57%)	8 (50.00%)
Disappearance	4 (57.14%)	8 (50.00%)
Absent at initiation	3 (27.27%)	25 (59.52%)
Absent	3 (100.00%)	25 (100.00%)
Missing data at initiation	1 (9.09%)	1 (2.38%)
Absent	1 (100.00%)	0
Unchanged	0	1 (100.00%)

- *Weiss et al.*

Tai retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti duomenys iš trijų tretinio lygio gydymo centrų Vokietijoje, trijų tretinio lygio gydymo centrų Austrijoje ir EUROWILSON registro. Į tyrimą įtraukti pacientų duomenys, kuriems Vilsono ligos gydymui buvo skiriama monoterapija D-penicilaminu arba trientinu.

Įtraukimo kriterijai:

1. Remiantis Leipcigo kriterijais diagnozuota Vilsono liga
2. Skirtas gydymas monoterapija D-penicilaminu arba trientinu

Neįtraukimo kriterijai:

1. Pacientai, kuriems buvo skiriamas gydymas tik cinko preparatais

Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo skirti gydymo kursai chelatorium: D-penicilamino monoterapija arba trientino monoterapija, kurių trukmė yra daugiau nei 6 mėn. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie visą gydymo laikotarpį buvo gydomi tik cinku.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: nenurodyta

Buvo vertintos neurologinės ir hepatinės baigtys 6, 12, 24, 36, 48 mėnesiais po gydymo paskyrimo. Baigtys buvo suskirstytos pagal tai ar vaistas buvo skirtas kaip pirmos ar kaip antros eilės gydymas. Neurologinės ir hepatinės baigtys buvo vertintos taip: nėra pakeitimų, normalizacija (hepatinių simptomų atvejų šis įvertinimas reiškia normalius kepenų fermentų ir kepenų funkcijos rodiklius), pagerėjimas nesiekiantis normos, pablogėjimas, tyrimo laikotarpiu asimptominis. Remiantis šiais rodikliais buvo apskaičiuotas pacientų skaičius, kurie patyrė ligos simptomų pagerėjimą arba pablogėjimą, šis rodiklis buvo stratifikuotas pagal simptomų buvimą arba nebuvimą ir pagal tai, kurios eilės gydymas (pirmos ar antros) buvo skiriamas. Palyginimai tarp grupių, kurios gavo D-penicilaminą ir Trientiną buvo atlikti naudojant Pearson Chi kvadrato ir Fisher exact testus.

Komentaras

Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra

nurodyta kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo problemą (angl. multiplicity issue) t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t.

Rezultatai:

Į tyrimą įtraukti 405 pacientai, kuriems buvo skirti 467 gydymo kursai chelatorium (326 iš D-penicilamino monoterapija ir 141 trientino monoterapija), kurių trukmė yra daugiau nei 6 mėn. Stebėjimo trukmės mediana 13,3 metai.

Vertinamosios baigtys:

Komentaras

Siūlomą kompensuoti skyrimo sąlygą iš dalies atitinka pacientų pogrupis, kuriam skiriamas antros eilės gydymas trientinu. Žemiau pateikiami šio pogrupio rezultatai

Hepatiniai simptomai

Simptominiams pacientams užfiksuoti panašūs būklės pagerėjimo dažniai skiriant antros eilės gydymą. Pagerėjimas užfiksuotas 12 iš 16 (75 proc.) pacientų D-penicilamino grupėje ir 31 iš 45 (68,9 proc.) trientino grupėje. Tarp grupių panašūs stabilios kepenų ligos rezultatai užfiksuoti skiriant vaistus antros eilės gydymui. Stabili kepenų liga buvo užfiksuota 4 iš 16 (25 proc.) pacientų gavusių D-penicilaminą ir 10 iš 45 (22,2 proc.) pacientų gavusių trientiną. Kepenų ligos progresavimas skiriant antros eilės gydymą užfiksuotas 4 iš 45 (8,9 proc.) simptominių pacientų trientino grupėje ir nei vienam pacientui D-penicilamino grupėje (0 iš 16 pacientų). Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Neurologiniai simptomai

Skiriant antros eilės gydymą simptominiams neurologiniams pacientams pagerėjimas užfiksuotas 3 iš 13 (23,1 proc.) pacientų, kuriems skirtas D-penicilaminas, ir 26 iš 51 (51 proc.), kuriems skirtas trientinas. Skiriant antros eilės gydymą stabili liga buvo užfiksuota 9 iš 13 (69,2 proc.) simptominių pacientų gavusių D-penicilaminą ir 17 iš 51 (33,3 proc.) gavusių trientiną. Skiriant antros eilės gydymą pacientams su neurologine simptomatika, neurologinės būklės pablogėjimas užfiksuotas 1 iš 13 (7,3 proc.) pacientų gaunantiems D-penicilaminą ir 8 iš 51 (15,7 proc.) paciento gavusio trientiną. Visais atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

- *Brewer et al*

Tai randomizuotas klinikinis tyrimas atliktas viename klinikiniam tyrimų centre. Klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti tetratiomolybdato ir trientino efektyvumą bei saugumą gydant pacientus sergančius Vilsono liga su neurologine simptomatika. Abu vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu su cinku.

Įtraukimo kriterijai:

1. Vilsono liga su neurologiniais simptomais

a. Vilsono liga diagnozuota remiantis: Kayser-Fleischer žiedo buvimu, šlapimo vario konc. virš 100mcg/24val., kepenų audinyje paimtame biopsijos metu vario konc. virš 200mcg/g (sausos masės).

b. Vienas ar daugiau neurologinių simptomų sąlygotų Vilsono ligos, kuriuos patvirtino neurologas

2. Pacientas penicilaminu arba trientinu negydytas ilgiau nei 4 sav.

Neįtraukimo kriterijai:

Nenurodyti

Į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams buvo skiriamas tetratiomolybdatas: 20 mg 3k/d. valgio metu ir 20 mg 3k/d. tarp valgių arba trientino hidrochloridas: 500 mg 2k/d. tarp valgių. Abu vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu su 50 mg cinko 2 kartus dienoje. Gydytas buvo skiriamas 8 savaites. Po šio etapo pacientams 3 metus buvo skiriamas palaikomasis gydymas cinku (dozės nenurodytos).

Komentaras

Randomizacijos metodas nenurodytas. Tetratiomolybdatas neregistruotas vaistinis preparatas. Labai trumpa gydymo trukmė trientinu ar tetratiomolybdatu, tik 8 sav. Gydymas trientinu paprastai tęsiamas visą likusį gyvenimą (jei pacientas toleruoja gydymą).

Pirminės vertinamosios baigtys buvo dvi:

1. Pusiau kiekybinio neurologinio tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka neurologinės būklės pablogėjimo kriterijus
2. Pusiau kiekybinio kalbos tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka kalbos funkcijos pablogėjimo kriterijus

Publikacijoje Brewer et al. 2007, teigiama, kad neurologinės būklės vertinimo metu buvo tiriami įvairūs su Vilsono liga susiję simptomai, kurie buvo vertinti balais nuo 0 (nėra pakitimų) iki 3 (sunkūs pakitimai). Šie įvertinimai buvo sumuojami. Minimali bendra balų suma yra 0, o maksimali - 38. Neurologinės būklės pablogėjimą atitinkantis pokytis apibrėžtas kaip bendros balų sumos padidėjimas bent 5 balais. Pabrėžiama, kad būklės pablogėjimas įrodomas, kai pokytis išlieka kartotinių tyrimų metu (atliekamų kas savaitę).

Publikacijoje nurodoma, kad kalbos tyrimo metu įvertinami įvairūs pokyčiai būdingi Vilsono ligai (kokie pokyčiai ir kaip buvo vertinti nenurodoma), o šio tyrimo rezultatai vertinami balais nuo 0 (normali kalba) iki 7 (anartrija). Kalbos funkcijos pablogėjimas traktuotas jei minėto tyrimo įvertis padidėja 3 balais ir daugiau. Būklės pablogėjimas įrodomas, kai pokytis išlieka kartotinių tyrimų metu (atliekamų kas savaitę).

Komentaras

Vertinamosios baigtys apibrėžtos neaiškiai. Nėra nurodyta, kuriame laiko taške bus vertinamos pirminės vertinamosios baigtys. Taip pat, tiksliai neaprašyti tyrimo metodai, kurie bus naudojami neurologinėi būklei ar kalbos funkcijai įvertinti.

Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra nurodyta kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo problemą (angl. multiplicity issue) t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t.

Rezultatai:

Klinikiniame tyrime dalyvavo 48 pacientai (23 trientino grupėje ir 25 tetratiomolybdato grupėje).

Pagrindinė vertinamoji baigtis:

Pusiau kiekybinio neurologinio tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka neurologinės būklės pablogėjimo kriterijus. 8 sav. laikotarpyje (pradinis laikotarpis, kurio metu skiriamas trientinas arba tetratiomolybdatas (toliau - TM)) neurologinė būklė pablogėjo 1 pacientui TM grupėje ir 6 trientino grupėje, skirtumas statistiškai reikšmingas $p < 0,05$.

Table 1. Patients' Semiquantitative Neurologic Scores

NUMBER OF PATIENTS	NUMBER DETERIORATED	BASE LINE SCORES OF PATIENTS WHO DETERIORATED	SCORES AT PEAK OF DETERIORATION	WEEK OF TREATMENT IN WHICH PEAK DETERIORATION OCCURRED
<i>TM arm</i> 25	1*	7.5	13	4
<i>Trientine arm</i> 23	6*	7.0	20.0	7
		10.5	22.5	8
		3.5	10.5	4
		15.0	20.5	6
		11.5	17.5	38**
		11.0	17.3	7

*Significantly different ($p < 0.05$).

**This patient was reported by his family to have deteriorated shortly after discharge (at 8 weeks) to his home in Venezuela. On readmission at 38 weeks he was found to have reached criteria for worsening in spite of good evidence of compliance with maintenance therapy.

Pusiau kiekybinio kalbos tyrimo rezultatų pokytis, kuris atitinka kalbos funkcijos pablogėjimo kriterijus. 8 sav. laikotarpyje nei vienam pacientui abeiose tyrimo grupėse kalbos funkcija nesutriko tiek, kad atitiktų pablogėjimo kriterijus.

Komentaras

Duomenų apie efektyvumą pacientų pogrupiui, kuriam trientinas buvo skiriamas kaip antras vaistas po D-penicilamino netoleravimo nėra.

Antrinės vertinamosios baigtys:

Neurologinės būklės ir kalbos funkcijos pokytis. Kiek pacientų tęsė dalyvavimą klinikiniam tyrimo po pradinio 8 sav. etapo duomenų nėra. Pacientams po 8 savaitės abeiose tyrimo grupėse buvo skiriamas cinkas. Pacientai gydyti TM per 3 metus nuo gydymo pradžios atgavo 81 proc. savo neurologinės būklės, tuo tarpu pacientai gydyti trientinu 51 proc. Tyrimo autoriai pripažįsta, kad šis skirtumas galėjo susidaryti atsitiktinumo dėka, dėl pacientų, kurių duomenys buvo prieinami po 3 metų. Atkreipiamas dėmesys, kad po 2 metų duomenys neurologinės būklės duomenys buvo identiški. Tikslūs skaičiai, kaip kito kalbos funkcija nepateikti, bet vertinant grafiką galima daryti prielaidą, kad abiejų grupių rezultatai iš esmės nesiskyrė.

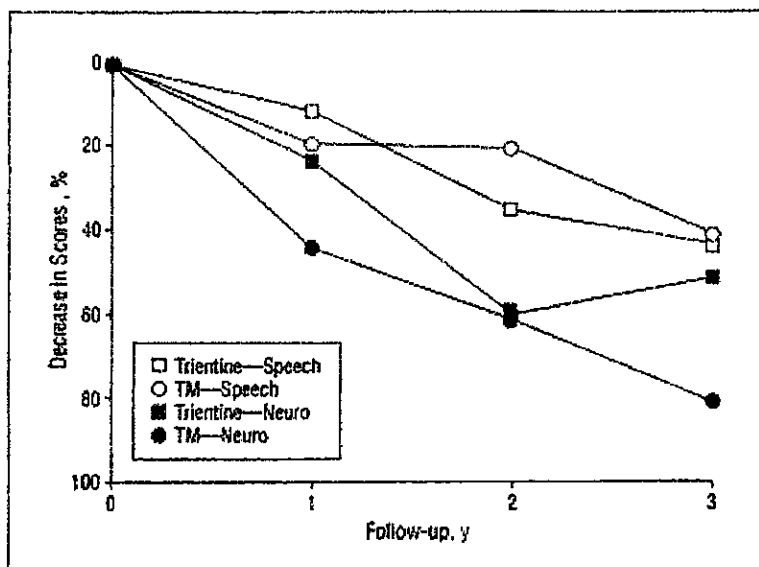


Figure. The improvements in neurologic scores (neuro) and speech scores (speech) during years of follow-up in patients treated with tetrathiomolybdate (TM) and trientine.

• *Merle et al.*

Retrospektyvinis kohortinis tyrimas atliktas naudojant vieno Vokietijos centro duomenis. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie 2000-2005 lankėsi tyrimo centre ir jiems buvo patvirtinta Vilsono ligos diagnozė. Tyrimo metu pacientams buvo skiriamas gydymas D-penicilaminu, trientinu arba cinku.

Įtraukimo kriterijai:

1. Diagnozuota Vilsono liga remiantis klinikiniais arba biocheminiais rodikliais.

Tyrimas nerandomizuotas. Pacientams buvo skiriamas gydymas D-penicilaminu 900-1800 mg/d., trientinu 900-2100 mg/d., cinku 150-250 mg/d.

Pirminė vertinamoji baigtis:

Nenurodyta. Tyrimo metu buvo vertinta:

1. Neuropsichiatrinė būklė remiantis metodu aprašytu publikacijoje Oder et al 1993
2. Hepatiniai simptomai

Komentaras

Nėra pateikta imties skaičiavimo metodika. Nėra duomenų apie tyrimo galios skaičiavimus. Nėra nurodyta kaip atsižvelgiama į daugialypiškumo problemą (angl. multiplicity issue) t.y. ar bus naudojamas hierarchinis hipotezės testavimas ar bus dalinama alfa reikšmė ir t.t.

Rezultatai:

Į tyrimą įtraukti 163 pacientai. 138 pacientams Vilsono ligos gydymas buvo pradėtas nuo D-penicilamino, 9 pacientams nuo trientino, 13 nuo cinko, trims pacientams atlikta skubi kepenų transplantacija. Tyrimo pabaigoje (gyvi liko 160 pacientų) 63 pacientai ir toliau buvo gydomi D-penicilaminu, 44 trientinu, 45 cinku, o 8 buvo atlikta sėkminga kepenų transplantacija.

Pradinių duomenų palyginimas pacientų grupėms gaunančioms skirtingus vaistinius preparatus (D-penicilaminą, trientiną, cinką) nepateiktos.

Vertinamosios baigtys:

Nėra pateikta rezultatų palyginimo pacientų grupėse vartojusiose skirtingus vaistus (D-penicilaminą, trientiną cinką).

Neurologiniai simptomai tyrimo eigoje

Tyrimo eigoje 20 iš 105 buvusių asimptominių pacientų išsivystė neurologiniai simptomai. Iš 58 pacientų, kurie tyrimo pradžioje jau turėjo neurologinius simptomus, 31 pacientui neurologinė būklė pagerėjo, o 14 pablogėjo, likusiems pacientams būklė nekito.

Hepatiniai simptomai tyrimo eigoje

2 pacientai iš 41, kuriems tyrimo pradžioje nenustatyti hepatiniai simptomai, atsirado hepatiniai simptomai. Iš 119 pacientų, kurie jau turėjo hepatinius simptomus tyrimo pradžioje, 94 pasireiškė simptomų regresavimas, 15 kepenų funkcija pablogėjo, o likusiems kepenų pažeidimas išliko stabilus. 7 pacientai, laikėsi gydymo režimo, bet, nepaisant to, kepenų pažeidimas vis tiek progresavo, visi jie vartojo cinką (5 pacientai) arba trientiną (2 pacientai).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

• *Lariboisiere*

Nei vienas nepageidaujamas reiškinys gydančio gydytojo vertinimu nebuvo susijęs skiriamu gydymu. TRT gavusiam pacientui buvo pakartotinai atsiradęs Kayser-Fleischner žiedas, tai sąlygojo gydymo nutraukimą. Gydymą atnaujinus po 18 mėn., žiedas neatsirado. TRD grupėje užfiksuotas vienas atvejis vilkligės, dviem pacientams pasireiškė neurologinės būklės pablogėjimas, vienai pacientei nustatytas vario konc. padidėjimas kepenų biopsijos metu, vienam pacientui padidėjo Kayser-Fleischner žiedas.

• *Brewer et al*

4 pacientams TM grupėje (iš 25) užfiksuotas transaminazių padidėjimas (apibrėžtas kaip AST arba ALT padidėjimas 4k., kuris išlieka kartotiniuose tyrimuose), tokių pokyčių nebuvo užfiksuota trientino grupėje (trientino grupėje gydymas buvo skirtas 23 pacientams). Trys pacientai TM grupėje atitiko anemijos arba leukopenijos kriterijus (apibrėžti kaip Hgb arba leukocitų skaičius <80 proc. lyginant su pradiniu) ir 1 toks pacientas trientino grupėje. Duomenų apie kitus nepageidaujamus reiškinius nepateikta.

• *Weiss et al*

Tyrimo metu buvo vertinti tik nepageidaujami reiškiniai, kurie nulėmė gydymo nutraukimą. Tyrimo stebėjimo mediana 13,3 mėn. Dėl nepageidaujamų reiškinių buvo nutraukti 94 gydymo kursai D-penicilaminu ir 10 gydymo kursų trientinu, skirtumas statistiškai reikšmingas $p=0,039$. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys nulėmęs gydymo nutraukimą trientino grupėje buvo artralgija (4 pacientai iš 141, 2,8 proc.). Šis nepageidaujamas reiškinys taip pat lėmė dažniausią gydymo nutraukimą D-penicilamino grupėje (29 pacientai iš 326, 8,9 proc.). Kitos priežastys lėmusios gydymo nutraukimą trientino grupėje buvo: su skrandžio disfunkcija susiję skundai (2 atvejai), niežulys, mialgija, nefropatija, leukopenija, ANA titro padidėjimas, eritema, raudonoji vilkligė, hirsutizmas, visi nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti vieną kartą. Dažniausios priežastys lėmusios gydymo nutraukimą D-penicilamino grupėje (neskaitant artralgijos) buvo: su skrandžio disfunkcija susiję skundai (8 atvejai), albuminurija arba proteinurija (20 atvejų), ANA titro padidėjimas (22 atvejų), erytema (11 atvejų), odos elastoze (9 atvejai).

• *Merle et al*

Table 3 Side effects recorded while under treatment with D-penicillamine, trientine and zinc salts

Side effects	D-penicillamine	Trientine	Zinc
Rash	22 (15.9)	1 (0.7)	0
Epigastric discomfort	2 (1.4)	1 (0.7)	14 (10.1)
Neurological worsening	19 (13.8)	11 (8.0)	6 (4.3)
Positive antinuclear antibody	36 (26.1)	0	0
Arthritis	22 (15.9)	4 (2.9)	0
Nephrotoxicity	15 (10.9)	0	0
Elastosis	10 (7.2)	0	0
Polyneuropathy	7 (5.1)	0	0
Pancytopenia	4 (2.9)	0	0
Polymyositis	3 (2.2)	0	0
Optic neuritis	2 (1.4)	0	0
Treatment failure	0	2 (1.4)	5 (3.6)

Values are n (%).

Iš 138 D-penicilaminu gydytų pacientų, 97 pasireiškė nepageidaujamos reakcijos (70,3 proc.). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai šiems pacientams buvo: ANA titro padidėjimas, bėrimas, artritas, neurologinės būklės pablogėjimas. 31,3 proc. pacientų, gydytų minėtu vaistu, nepageidaujami reiškiniai buvo sunkūs tokie kaip neurologinės būklės pablogėjimas, pancitopenija, nefrotoksiškumas, polineuropatija, optinio nervo neuritas, polimiozitas. Atskirtų sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis yra nepateiktas. 39 pacientams, kuriems pasireiškė nepageidaujami reiškiniai gydant D-penicilaminu gydymas buvo pakeistas į trientiną, 34 į cinką, o 24 pratęstas gydymas D-penicilaminu. 19 pacientų iš 59, kurie buvo gydyti trientinu patyrė nepageidaujamus reiškinius. Nėra pateikiama duomenų kiek iš jų buvo sunkūs. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai šiems pacientams buvo neurologinės būklės pablogėjimas, ir artritas.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □

<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.</p>	11 □
<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.</p>	12 □

4. Išvada

CUPRIOR (Trientino tetrahydrochloridas), yra vario kompleksonas, kurio pagrindinis veikimo mechanizmas yra absorbuoto vario šalinimas iš organizmo, suformuojant stabilų kompleksą, kuris vėliau pašalinamas su šlapimu. Pareiškėjas siūlo kompensuoti šį vaistinį preparatą taikant registruotą indikaciją atitinkančią skyrimo sąlygą: „*Trientinas taip pat gali cheluoti varį virškinamajame trakte ir taip slopinti vario absorbciją. Cuprior skirtas gydyti Vilsono liga sergančius suaugusiuosius, paauglius ir vaikus nuo 5 metų, kurie netoleruoja vaistinių preparatų su D-penicilaminu.*“ TLK-10-AM E83.0

Terapinei vertei nustatyti buvo pateikti 6 tyrimai. Du iš jų buvo nevertinti (TRIUMPH ir TRIUMPH-1), nes tai bioekvivalentiškumo tyrimai su sveikais savanoriais. Pareiškėjas taip pat pateikė vieną klinikinį tyrimą Brewer et al., kurio metu trientino grupėje būvusiems pacientams neurologinė būklė progresavo greičiau, nei tetratiomolybdato grupėje buvusiems pacientams. Tačiau šis tyrimas yra labai trumpos trukmės (8 sav.), o tetratiomolybdatas nėra registruotas vaistinis preparatas. Vienintelis tyrimas, kuriame aiškiai išskirti pacientų gavusių antros eilės gydymą trientinu rezultatai buvo Weiss et al. Šiame tyrime trientinas buvo lygintas su D-penicilaminu, hepatinių ir neurologinių simptomų progresavimas tarp šių grupių reikšmingai nesiskyrė. Lariboisiere tyrime taip pat išskirtas pacientų pogrupis, kuris gavo trientiną kaip antros eilės gydymą, tačiau šiame tyrime buvo lygintos dvi trientino druskos tarpusavyje.

Antros eilės Vilsono ligos gydymui šiuo metu kompensuojamas cinkas, taikant skyrimo sąlygą: „*Pacientams, negalintiems gydytis vaistu Penicillaminum dėl pašalinių reiškinių, taip pat vaikams ir nėščioms moterims*“, tačiau Tarnybos pozicija yra tokia, jog cinkas gali būti laikomas optimalus palyginamasis preparatas trientinui tik iš dalies. Cinką rekomenduojama skirti tik palaikomajam gydymui (kuris paprastai paskiriamas praėjus bent 6-12 mėn. nuo gydymo pradžios) arba esant besimptomiams pacientams [1];[2], tuo tarpu šalutiniai reiškiniai į D-penicilaminą gali išsivysti gydymo pradžioje per pirmas tris savaites. Trientinas yra sena veiklioji medžiaga, kuri yra įtraukta į Vilsono ligos gydymo gaires [1], tačiau paraiškoje nepateikta šiuolaikinius klinikinių tyrimų standartus atitinkančių duomenų. Todėl atsižvelgiant į tai, kad pateikti tyrimai yra prastos kokybės (nustatyti kritiniai tyrimų trūkumai), terapinė nauda yra vertinama kaip abejotina.

Terapinė vertė balais 8

Literatūra:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):671-685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007.
2. Michael L Schilsky. Wilson disease: Treatment and prognosis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada) 2020m. 03 mėn. 12d</p>	<p>Vertinimas neatliktas</p> <p>https://www.cadth.ca/trientine-treatment-wilsons-disease-clinical-and-cost-effectiveness-and-safety</p>
<p>SMC (Škotija) 2020m. 03 mėn. 12d</p>	<p>trientine tetrahydrochloride (Cuprior®) is accepted for use within NHSScotland.</p> <p>Indication under review: the treatment of Wilson's disease in adults, adolescents and children ≥ 5 years intolerant to D-penicillamine therapy.</p> <p>Trientine tetrahydrochloride is an alternative to another formulation of trientine with a lower budget impact.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-abb-smc2222/</p>
<p>HAS (Prancūzija) 2020m. 03 mėn. 12d</p>	<p>Benefit of the medicinal product — The actual clinical benefit* of CUPRIOR in the treatment of patients suffering from Wilson's disease and who are intolerant to D-penicillamine is high. — CUPRIOR does not provide any clinical added value** (CAV V) compared to TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR 300 mg capsule. — Approved for non-hospital pharmacy reimbursement and for hospital treatment.</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/cuprior_summary_ct17264.pdf</p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė) 2020m. 03 mėn. 12d</p>	<p>Vertinimas vyksta:</p> <p>https://www.nice.org.uk/search?q=trientine</p>
<p>TLV (Švedija) 2020m. 03 mėn. 09d</p>	<p>TLV believes that the cost of using Cuprior is reasonable. In the decision, TLV has taken into account, among other things, that Wilson's disease has a very high severity, that there are few patients with the disease and that the effect with the drug is very good. It is important that patients with Wilson's disease, who are intolerant to D-penicillamine, be given access to treatment. TLV accepts a higher cost in relation to the benefit of treatment with Cuprior than TLV usually does in conditions of very high severity.</p>

	https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2020-01-24-cuprior-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html
iQwig (Vokietija) 2020m. 03 mėn. 12d	Vertinimas neatliktas: https://www.iqwig.de/en/search.1029.html

Viršininkas



Gytis Andrulionis