



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_086 Trientin
tetrahydroklorid (Cuprior) til
behandling av Wilsons sykdom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

21-05-2019

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cuprior (trientin tetrahydroklorid). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk ved bruk av Cuprior i henhold til bestilling ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Oecona.

Bakgrunn

Cuprior er et legemiddel til behandling av Wilsons sykdom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av Wilsons sykdom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 14 pasienter er aktuelle for behandling med Cuprior hvert år i Norge. Dette er pasienter som ikke tolererer dagens førstelinjebehandling med penicillamin.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet er dokumentert og i henhold til norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at Wilsons sykdom er alvorlig. Det er imidlertid ikke gjort alvorlighetsberegninger i denne metodevurderingen som følge av begrenset dokumentasjon.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke blitt beregnet i denne metodevurderingen, kun en oppsummering av effekt og kostnader. Klinisk effekt og sikkerhet mellom Cuprior og trientin dihydroklorid antas å være sammenlignbare. Cuprior er med dagens maksimal AUP, rimeligere enn dagens uregistrerte alternativ.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
1 BAKGRUNN.....	6
1.1 PROBLEMSTILLING.....	6
1.2 WILSONS SYKDOM.....	6
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	6
1.4 BEHANDLING AV WILSONS SYKDOM.....	7
1.4.1 <i>Behandling med trientin tetrahydroklorid</i>	7
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	7
1.4.3 <i>Komparator</i>	7
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	8
3 KOSTNADER.....	11
3.1 INNSENDE DOKUMENTASJON PÅ KOSTNADER	11
3.2 FORUTSETNINGER FOR BEHANDLINGSKOSTNADER	11
3.3 BEHANDLINGSKOSTNADER	11
4 OPPSUMMERING	13
REFERANSER.....	14

LOGG

Bestilling:	ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom
Forslagstiller:	GMP Orphan
Legemiddelfirma:	GMP Orphan
Preparat:	Cuprior
Virkestoff:	Trientin tetrahydroklorid
Indikasjon:	Cuprior er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn ≥ 5 år som ikke tåler behandling med D-penicillamin
ATC-nr:	A16AX12
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-12-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	06-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	04-03-2019
Rapport ferdigstilt:	21-05-2019
Saksbehandlingstid:	153 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 127 dager.
Saksutredere:	Leung Ming Yu

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes trientin tetrahydroklorid til behandling av Wilsons sykdom med hensyn på prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Oecona AS har på vegne av GMP Orphan sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse.

1.2 WILSONS SYKDOM

Wilsons sykdom er en autosomal recessiv hereditær sykdom (begge foreldrene til pasienten må være bærere av det defekte genet). Wilsons sykdom fører til en defekt i kroppens kobbermetabolisme, og akkumulering av kobber vil etter hvert føre til kliniske manifestasjoner av sykdommen. Leveren er det første organet som opplever skade. Det er stor variasjon i hvordan og hvor raskt sykdommen utvikler seg. Ubehandlet vil pasienter utvikle kronisk hepatitt og etter hvert cirrhose (skrumplever), akutt leversvikt, nevrologiske dysfunksjoner og tidlig død (1).

Norsk legemiddelhåndbok angir prevalensen på om lag 5 per million innbyggere (2). Wilsonsdisease.org angir en prevalens på 1 per 30 000 på verdensbasis. De fleste pasientene får diagnosen når de er mellom 5 – 35 år, men også her er det stor variasjon (1). Det er kun en undergruppe av pasientene som ikke tolererer dagens standardbehandling (penicillamin) som vil være aktuelle for behandling med trientin. Oecona angir i søknaden at de estimerer at det er om lag 11 pasienter i året som forventes behandlet med trientin. Tall fra Helfo viser at det var 14 unike brukere som fikk individuell stønad i 2017.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet er Wilsons sykdom dødelig og må derfor anses som meget alvorlig. Nytt- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Oecona har imidlertid i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV WILSONS SYKDOM

1.4.1 Behandling med trientin tetrahydroklorid

- *Indikasjon*

Cuprior er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn ≥ 5 år som ikke tåler behandling med D-penicillamin.

- *Virkningsmekanisme*

Trientin er et kobberkelaterende stoff hvis primære virkningsmekanisme er å eliminere absorbert kobber fra kroppen ved å danne et stabilt kompleks som deretter elimineres ved urinutskillelse. Trientin kan også kelatere kobber i intestinaltraktus og dermed hemme kobberabsorpsjon.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen er mellom 450 mg og 975 mg (3 til 6 ½ filmdrasjerte tabletter) daglig, fordelt på 2 til 4 doser. Dosen skal tilpasses etter pasientens kliniske respons.

- *Bivirkninger*

Den vanligst rapporterte bivirkningen av trientin er kvalme. Alvorlig jernmangelanemi og alvorlig kolitt kan oppstå under behandling.

Se pakningsvedlegget til Cuprior for mer detaljert informasjon om bruk av trientin tetrahydroklorid (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen legemidler med norsk markedsføringstillatelse med indikasjon for Wilsons sykdom. Standardbehandling i norsk klinisk praksis er penicillamin. Penicillamin danner komplekser med divalente kationer som kobber, sink, kvikksølv o.l. og øker utskillelsen av disse (4). Pasienter som ikke tolererer penicillamin kan være aktuelle for behandling med trientin dihydroklorid (også et uregistrert legemiddel). Sink reduserer opptak av kobber. I tillegg til legemiddelbehandling bør pasientene også settes på en diett med lavt innhold av kobber.

Trientin tetrahydroklorid er ment å erstatte trientin dihydroklorid hos pasienter som ikke tolererer penicillamin. Dette er også reflektert i indikasjonsordlyden til trientin tetrahydroklorid, jf. avsnitt 1.4.1.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er trientin dihydroklorid. Legemiddelverket godtar normalt ikke uregistrerte legemidler som komparator. I denne konkrete saken er det samme aktive virkestoff i intervensjon og komparator. Det er også etablert praksis å behandle med trientin dihydroklorid hos pasienter som ikke tolererer penicillamin. Trientin dihydroklorid har vært brukt til behandling av Wilsons sykdom i over 30 år (5).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Markedsføringstillatelsen var hovedsakelig basert på TRIUMPH-studien, i tillegg til bibliografiske data. Oecona har gjennomført et litteratursøk for å identifisere studier som kan belyse relativ effekt mot trientin dihydroklorid. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er sparsomt dokumentert. Fra MT-prosessen er det identifisert én studie som kan belyse relativ effekt, Lariboisière-studien. Denne studien var ikke lagt ved i den innsendte dokumentasjonspakken. Legemiddelverket ba om innsendelse av både TRIUMPH og Lariboisière-studiene, men dette ble ikke gjort. Omtalen av studiene er basert på søknaden og EPAR¹ (5).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

¹ European Public Assessment Report

Tabell 1: Oversikt over relevante studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål
TRIUMPH	N = 26. Friske frivillige	Enkeldose trientin tetrahydroklorid 1200 mg (600 mg base).	Cross-over, 3 dagers utvaskingsperiode.	Evaluere farmakokinetiske parametere. Sikkerhet.
Lariboisière study (spørreundersøkelse)	N = 43. Ingen formelle inklusjons-/eksklusjonskriterier. Behandlet med trientin monoterapi i minst 12 måneder.	Trientin di- og tetrahydroklorid kapsler, ingen forhåndsbestemte doser.	Ingen.	Behandlernde leges vurdering av hepatiske og nevrologiske WD-symptomer (forbedring, uendret, forverring). Sikkerhet.

TRIUMPH (5)

TRIUMPH var en biotilgjengelighetsstudie utført på friske frivillige for å evaluere sikkerhet og tolerabilitet, samt bestemme farmakokinetikken (hvordan kroppen absorberer, distribuerer, metaboliserer og skiller ut legemiddelet) og forholdet mellom trientin tetrahydroklorid tabletter og trientin dihydroklorid kapsler. Studien viste at trientin tetrahydroklorid absorberes raskere og mer fullstendig enn trientin dihydroklorid. Det viser seg at det er formuleringen (tabletter versus kapsler) som er avgjørende for opptaket, og ikke forskjellen i saltformene (di- versus tetrahydroklorid). EMA konkluderte med at studien var tilstrekkelig for å vise en høyere absorpsjon og systemisk eksponering av trientin tetrahydroklorid versus trientin dihydroklorid (gitt samme dose trientin base). Imidlertid er ikke studien tilstrekkelig for å vise en korreksjonsfaktor på 0.64 med hensyn på doseanbefalinger ved bytte av trientin-preparater. EMA mente at det bør gjøres en bioekvivalensstudie med den korrigerede dosen av trientin tetrahydroklorid mot trientin dihydroklorid. Siden dosen skal titreres og tilpasses den enkelte pasient, mente EMA at dokumentasjonen allikevel var nok til å kunne gi MT.

Lariboisière-studien (5)

Lariboisière-studien var en åpen, retrospektiv, langtids kohorte-spørreundersøkelse, basert på klinisk erfaring fra ett behandlingssenter i Paris. Pasientene ble behandlet med trientin dihydroklorid og/eller trientin tetrahydroklorid, men med andre styrker og formuleringer enn intervensjonen i denne metodevurderingen. Av de 43 inkluderte pasientene, fikk to pasienter kun trientin tetrahydroklorid, 31 pasienter fikk kun trientin dihydroklorid, og 10 pasienter fikk begge formuleringene. Denne spørreundersøkelsen viste at det tilsynelatende var sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom formuleringene. På grunn av store svakheter ved studien, var det imidlertid ikke grunnlag for å trekke noen sikre konklusjoner.

Studier som pågår

Oecona har opplyst om to pågående studier:

1. Multicentre, Retrospective and Prospective Study to Assess Long-Term Outcomes of Chelator-Based Treatment With Trientine in Wilson Disease Patients Withdrawn From Therapy With d-Penicillamine ([NCT02426905](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426905))

2. CHELATE STUDY: Trientine Tetrahydrochloride (TETA 4HCL) for the Treatment of Wilson's Disease ([NCT03539952](#))

Det er ikke forventet at resultater fra disse studiene vil bidra til å ytterligere belyse relativ effekt mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid. Det er mulig disse studiene kan bidra til oppdatert kunnskap med hensyn på sikkerhet.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det systematiske litteratursøket er mangelfullt og det er uklart for Legemiddelverket hvordan studiene som nevnes i søknaden er selektert. Av alle omtalte studier i søknaden er det to som potensielt kan belyse relativ effekt mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid: TRIUMPH og Lariboisière-studien.

Klinisk effekt av trientin tetrahydroklorid er vist gjennom bibliografiske data fra andre trientin-formuleringer. Lariboisière-studien i seg selv er av for dårlig kvalitet (dårlig studiedesign, få pasienter, åpen studie, annen formulering, osv.) til å si noe om relativ effekt. Studien understøtter imidlertid at klinisk relevant effekt av trientin oppnås uavhengig av saltform.

Søker har gjennom biotilgjengelighetsstudien TRIUMPH, indirekte vist en klinisk relevant effekt av trientin tetrahydroklorid. TRIUMPH viste at biotilgjengeligheten var om lag 60 % høyere enn komparator. Det er imidlertid ikke utført en bioekvivalensstudie som understøtter dette.

Med den foreliggende dokumentasjonspakken fra Oecona, mener Legemiddelverket at datagrunnlaget er for dårlig til å utføre en sammenligning av relativ effekt og sikkerhet mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid. Imidlertid er det andre forhold som taler for at relativ effekt og sikkerhet er sammenlignbar mellom preparatene. Som følge av at intervensjon og komparator består av samme aktive virkestoff, bare i to forskjellige saltformer, anses dokumentasjon allikevel som god nok til å konkludere med at begge formuleringene av trientin har sammenlignbar effekt og sikkerhet. Intervensjonen kan sannsynligvis doseres i lavere mengder, men det nøyaktige doseforholdet med hensyn på bioekvivalens er ikke vist i kliniske studier. I klinikken ivaretas denne usikkerheten ved individuell dosetilpasning og tett oppfølging av den enkelte pasient.

Det er for tiden flere MT-søknader med virkestoffet trientin under utredning. Disse kan også i framtiden bidra til oppdatert kunnskap om effekt og sikkerhet.

Det konkluderes med at begge saltene av trientin har en klinisk relevant og sammenlignbar effekt.

3 KOSTNADER

Som følge av begrenset dokumentasjon, er det ikke mulig å gjøre en helseøkonomisk analyse i denne metodevurderingen. Dette innebærer at prioriteringskriteriene ikke er vurdert. I dette kapittelet presenteres en oppsummering av behandlingstkostnader for trientin tetrahydroklorid (intervensjon) og trientin dihydroklorid (komparator). Kostnadseffektiviteten er derfor ikke kjent for verken intervensjon eller komparator.

3.1 INNSENDT DOKUMENTASJON PÅ KOSTNADER

Oecona har innhentet pris fra Apotek 1 for det uregistrerte preparatet Trientine Dihydrochloride Univar 300 mg kapsler, AUP NOK 87 794. Dette tilsvarer AUP u/mva NOK 70 235,20, eller NOK 702,35 per kapsel. En kapsel inneholder 200 mg trientin base.

Oecona sendte 13.03.2019 en prissøknad der de søkte en maksimal AIP på NOK 36 600 for trientin tetrahydroklorid. Med forutsetning at denne prisen innvilges, blir AUP NOK 46 701,30. Dette tilsvarer AUP u/mva. NOK 37 361,04, eller NOK 518,90 pr tablett. En tablett inneholder 150 mg trientin base.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen.

3.2 FORUTSETNINGER FOR BEHANDLINGSKOSTNADER

Det gjøres en rekke forutsetninger i denne kostnadsoppsummeringen:

- Ser kun på direkte legemiddelkostnader, dvs. at alle andre kostnader (andre behandlingstkostnader, legebesøk, undersøkelser, osv.) antas like for begge armer.
- Antar en «steady-state» pasientpopulasjon, dvs. antall nye pasienter som starter behandling tilsvarer antall pasienter som avslutter behandling.
- Alle pasienter går over til trientin tetrahydroklorid (Cuprior).
- Alle kostnader oppgis som AUP u/mva.

3.3 BEHANDLINGSKOSTNADER

Dagens standardbehandling, trientin dihydroklorid, er et uregistrert legemiddel, og det finnes derfor ingen norsk preparatomtale. I den britiske preparatomtalen oppgis normal dosering på 800 – 1600 mg daglig, avhengig av klinisk respons (6). Refusjonsdata over individuell refusjon fra Helfo (fra 2017) tilsier et gjennomsnittlig forbruk på seks kapsler daglig (1200 mg trientin base). Tabell 2 under viser hva døgnekostnaden (AUP u/mva.) for trientin dihydroklorid blir, samt døgnekostnaden for trientin tetrahydroklorid dersom denne doseres med samme mengder (i mg). Legemiddelverket gjør oppmerksom på at anbefalt dosering for trientin tetrahydroklorid er 450 – 975 mg (3).

Tabell 2 Døgnekostnad doseintervall 800 – 1600 mg trientin base

	Pris per kapsel/tablett	Dosering 800 mg	Dosering 1000 mg	Dosering 1200 mg	Dosering 1400 mg	Dosering 1600 mg
Trientin dihydroklorid*	702,35	2 809,40	3 511,75	4 214,10	4 916,45	5 618,80
Trientin tetrahydroklorid (Cuprior)**	518,90	2 767,47	3 459,33	4 151,20	4 843,07	5 534,93

*200 mg trientin base per kapsel

**150 mg trientin base per tablett

Som det framkommer av Tabell 2 er trientin tetrahydroklorid et rimeligere alternativ, selv om man antar samme dosering (i mg). Det er mest sannsynlig at trientin tetrahydroklorid vil dosers i lavere mengder, jf. preparatomtalen, men det nøyaktige doseforholdet er usikkert.

For 2018, viser tall fra Reseptregisteret at legemiddelkostnadene for trientin dihydroklorid utgjorde om lag 38,5 millioner kroner, fordelt på 14 pasienter (7). Dette tilsvarer om lag 2,8 millioner kroner per pasient.

4 OPPSUMMERING

Wilson's sykdom er en alvorlig sykdom som uten behandling medfører tidlig død. Klinisk effekt og sikkerhet mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid antas å være sammenlignbare. Flere MT-søknader for trientin er under utredning, og vil kunne gi oppdatert kunnskap om effekt og sikkerhet.

Trientin tetrahydroklorid er med dagens maksimal AUP, rimeligere enn dagens uregistrerte alternativ. I 2018 utgjorde legemiddelkostnadene for trientin dihydroklorid om lag 38,5 millioner kroner totalt. Kostnadseffektiviteten er ikke kjent. Legemiddelverket har ikke vurdert budsjettvirkninger. Prioriteringskriteriene ikke er vurdert i denne metodevurderingen.

Statens legemiddelverk, 21-05-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Leung Ming Yu
saksutreder

REFERANSER

1. Schilsky ML. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history 2018 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history?search=wilson%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
2. Norsk legemiddelhåndbok. T12.4.1 Wilsons sykdom (hepatolentikulær degenerasjon) 2016 [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T12.4.1/Wilsons_sykdom_\(hepatolentikul%C3%A6r_degenerasjon\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T12.4.1/Wilsons_sykdom_(hepatolentikul%C3%A6r_degenerasjon))].
3. European Medicines Agency. Preparatomtale - Cuprior. 2017.
4. Norsk legemiddelhåndbok. L12.7.1 Penicillamin 2016 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/L12.7.1/Legemidler_ved_mage-_og_tarmsykdommer#Lk-17-muskl-2231].
5. European Medicines Agency. Cuprior - European Public Assessment Report. 2017.
6. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Cuprior. 2016.
7. Reseptregisteret. Rapport Reseptregisteret A16AX12. 2019.

