



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRIENTINUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină

Data depunerii dosarului

24.02.2025

Numărul dosarului

11623

PUNCTAJ: 90

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TRIENTINUM

1.2. DC: Cuprior 150 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: A16AX12

1.4 Data eliberării APP: 5 septembrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Orphalan, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al x 72 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 195/06.03.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al x 72 comprimate filmate
Concentrație	150 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	13.248,33
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	184,004

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat numai de medici specialiști cu experiență în tratarea bolii Wilson.

Doze

De obicei, doza inițială corespunde cu cea mai mică doză din interval, iar doza este ajustată ulterior, conform răspunsului clinic al pacientului.

Adulți

Doza recomandată este cuprinsă între 450 mg și 975 mg (3 până la 6 și jumătate comprimate filmate) pe zi, divizată în 2 până la 4 prize.

Copii și adolescenți

Doza inițială la copii și adolescenți este mai mică decât cea pentru adulți și depinde de vârstă, putând fi calculată pe baza greutății corporale. Doza trebuie ajustată ulterior, în funcție de răspunsul clinic al copilului.

Copii și adolescenți (între ≥ 5 ani și 18 ani)

Doza recomandată este cuprinsă de obicei între 225 mg și 600 mg pe zi (1 și jumătate până la 4 comprimate filmate), divizată în 2 până la 4 prize.

Copii cu vârsta < 5 ani

Siguranța și eficacitatea trientinei la copii cu vârsta < 5 ani nu au fost stabilite. Forma farmaceutică nu este adecvată pentru administrarea la copii < 5 ani.

Dozele recomandate de Cuprior sunt exprimate ca mg din baza de trientină (nu în mg din sarea de tetraclorhidrat de trientină).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei la acești pacienți vârstnici.

Mod de administrare

Cuprior este pentru administrare orală. Comprimatele filmate trebuie înghițite cu apă. Dacă este necesar, comprimatul filmat poate fi divizat în două jumătăți egale, utilizând linia mediană, pentru a obține o doză mai precisă sau pentru a facilita administrarea.

Este important ca Cuprior să fie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă și la cel puțin o oră după utilizarea oricărui alt medicament, aliment sau lapte.

Mecanism de acțiune

Grupele farmacoterapeutice a substanței active este următoarea: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism.

Trientina este o substanță care chelează cuprul, al cărei mecanism de acțiune principal este să elimine cuprul absorbit din corp prin formarea unui complex stabil, care este eliminat ulterior prin excreție urinară. Trientina poate chela și cuprul din tractul intestinal și astfel poate inhiba absorbția cuprului.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TRIENTINUM și cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Boala Wilson - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Boala Wilson este o tulburare genetică rară caracterizată prin acumularea excesivă de cupru în diverse țesuturi ale corpului, în special în ficat, creier și corneea ochilor. Boala este progresivă și, dacă nu este tratată, poate provoca afecțiuni hepatice, disfuncții ale sistemului nervos central și deces. Diagnosticul precoce și tratamentul pot preveni dizabilitățile grave pe termen lung și complicațiile care pun viața în pericol.

Boala Wilson este cauzată de modificări (variante) ale genei ATP7B. Transmiterea este autozomal recesivă.

Tratamentul este pe tot parcursul vieții și are ca scop reducerea cantității de cupru acumulată în organism și menținerea unor niveluri normale de cupru ulterior.

Spectrul clinic al bolii este foarte larg, chiar și în cadrul aceleiași familii afectate. De asemenea, vârsta de debut este extrem de variabilă. Unii pacienți rămân asimptomatici timp de decenii, în timp ce la alții simptomele pot apărea înainte de vârsta de 3-5 ani. Boala poate fi observată la copii după vârsta de 3 ani, iar majoritatea cazurilor se dezvoltă până la vârsta de 40 de ani. Au fost descrise și cazuri cu debut tardiv, după a cincea decadă de viață.

Tabloul clinic depinde de sex și de vârstă. La copii, cu o medie de debut în jurul vârstei de 10 ani, manifestările hepatice predomină, cel mai adesea debutând cu afectare hepatică. În general, manifestările hepatice (hepatomegalie, hepatită subacută sau cronică, insuficiență hepatică acută sau ciroză cu hipertensiune portală) apar frecvent înaintea simptomelor neurologice. Manifestările neurologice (distonie, tremor, disartrie, dificultăți de coordonare, coree, coreoatetoză și tulburări ale mersului) pot apărea împreună cu simptomele hepatice sau pot fi primele manifestări clinice.

Tulburările psihiatrice izolate (depresie, fobii, comportament compulsiv, modificări de personalitate, agresivitate sau instabilitate emoțională) sunt rare și apar mai frecvent în asociere cu boala hepatică sau neurologică.

Pacienții afectați pot prezenta, de asemenea, o gamă largă de alte manifestări: episoade hemolitice acute, pubertate întârziată, amenoree, avorturi spontane repetate, inele Kayser-Fleischer datorate depunerii de cupru în membrana Descemet, dureri osoase, artralгии și osteoporoză, aritmii, miocardiopatie, hematurie, sindrom nefrotic și litiază renală. În cazuri rare, a fost raportat carcinomul hepatocelular.

Epidemiologie

Prevalența estimată la naștere variază între 1/30.000 și 1/110.000 la nivel mondial, dar poate fi mai mare în populațiile izolate. În Europa, această boală afectează 1 din 30.000 de persoane, cu o frecvență a purtătorilor de 1 din 90. În unele populații, incidența bolii Wilson este mai mare din cauza ratei crescute a căsătoriilor consangvine.

Management și tratament

Tratamentul bolii Wilson are ca scop controlul nivelului de cupru liber din sânge în limite acceptabile. Controlul dietetic al aportului de cupru nu este suficient pentru majoritatea pacienților, fiind necesare tratamente farmacologice. Se recomandă, în general, că cele mai eficiente tratamente sunt agenții chelatori ai cuprului, care se leagă de acesta și favorizează eliminarea sa din organism.

În prezent, există două tipuri aprobate de agenți chelatori ai cuprului: D-penicilamina și trientina. Conform ghidurilor de practică clinică EASL din UE „Tratamentul inițial al pacienților simptomatici cu boala Wilson ar trebui să includă un agent chelator (D-penicilamină sau trientină). Trientina poate fi mai bine tolerată (Grad II-1, B, 1, AASLD Clasa I, Nivel B)”. Datorită eficacității sale superioare, D-penicilamina este tratamentul de primă linie pentru pacienții cu boala Wilson.

Cu toate acestea, aproximativ 20-30% dintre pacienții tratați cu D-penicilamină vor prezenta reacții adverse în primele 1-3 săptămâni de tratament, ceea ce duce adesea la întreruperea acestuia. Utilizarea pe termen lung a D-penicilaminei implică riscuri suplimentare de efecte secundare.

Sarea de trientină TETA 2HCl a fost introdusă în 1969 ca alternativă la D-penicilamină pentru chelarea cuprului. Trientina poate avea un mecanism de acțiune dublu în reducerea nivelului de cupru, prin promovarea excreției și prin reducerea absorbției intestinale a cuprului.

Sărurile de zinc sunt, de asemenea, utilizate pentru tratamentul bolii Wilson. Acestea nu sunt, de obicei, recomandate ca terapie inițială la pacienții simptomatici, deoarece au un debut de acțiune lent, dar pot fi utilizate ca monoterapie la pacienții asimptomatici sau ca terapie de întreținere atunci când nivelurile de cupru sunt sub pragurile toxice, iar pacienții sunt clinic stabili.

Sărurile de zinc pot fi luate în considerare și la pacienții simptomatici, în combinație cu un agent chelator, precum D-penicilamina sau trientina.

Tratamentul farmacologic ajută la ameliorarea manifestărilor bolii în timp, iar eficacitatea sa depinde de respectarea strictă a acestuia pe tot parcursul vieții. Restricționarea alimentelor bogate în cupru poate fi benefică.

Transplantul hepatic este terapia recomandată în cazurile de insuficiență hepatică acută cu encefalopatie sau ciroză decompensată, în ciuda tratamentului medicamentos.

Prognosticul depinde de diagnosticul precoce, inițierea la timp a tratamentului și respectarea acestuia. Dacă boala nu este tratată, evoluează progresiv, având un curs sever și potențial fatal. Totuși, cu un tratament adecvat, prognosticul pe termen lung este foarte bun.

Eficacitate și siguranță clinică

TRIUMPH-1

Acesta este un studiu de fază 1, unic centru, randomizat, intervențional, cu o singură doză, deschis, crossover, realizat pe subiecți sănătoși adulți de sex masculin și feminin pentru a evalua farmacocinetica și siguranța, precum și tolerabilitatea a două formulări orale diferite.

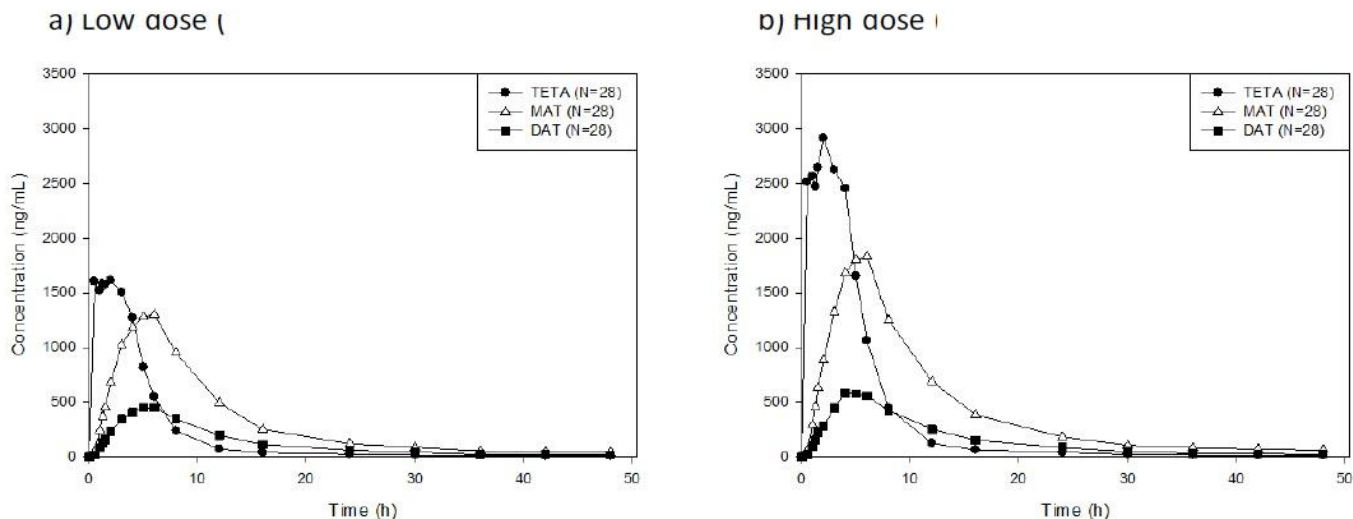
Studiul TRIUMPH-1 a comparat parametrii farmacocinetici ai unei doze unice de 600 mg de **trientină bază CUPRIOR (TETA 4HCl)** cu cei ai unei doze unice de 600 mg de **trientină bază UNIVAR (TETA 2HCl)** la 23 de voluntari sănătoși. Concentrațiile plasmatice de trientină au fost mai ridicate după administrarea orală a CUPRIOR (TETA 4HCl) comparativ cu TETA 2HCl de la UNIVAR. Această diferență a fost atribuită profilurilor diferite de dizolvare ale celor două produse, **TETA 2HCl UNIVAR necesitând un timp mai lung pentru dizolvare (nefiind complet dizolvată în 2 ore), în timp ce CUPRIOR se dizolvă complet în 20 de minute.** Studiul de dizolvare *in vitro* a arătat că **comprimatele CUPRIOR au o rată de dizolvare de opt ori mai rapidă decât capsulele.**

TRIUMPH-2

Un al doilea studiu farmacocinetic (PK), realizat pentru a îndeplini cerințele de înregistrare ale SUA, a fost prezentat sub formă de rezumat. Deoarece studiul **TRIUMPH-2** a fost realizat comparativ cu produsul de trientină aprobat de FDA din SUA, **Syprine**, datele sunt doar de susținere, dar informative pentru caracterizarea comportamentului farmacocinetic al **Cuprior** (PK liniar).

Studiul **TRIUMPH-2** furnizează date despre Cuprior pentru două doze orale (450 mg și 750 mg) de trientină bază (raportul între doza mare și cea mică: 1,67). Concentrațiile medii plasmatice în timp pentru trientină și cei doi metaboliti principali ai săi (**MAT** și **DAT**) la dozele orale mai mici și mai mari de Cuprior sunt ilustrate mai jos:

Figura 1: Concentrațiile medii aritmetice plasmatice ale trientinei (TETA), N1-acetilrietilentetramină (MAT) și N1, N10-diacetilrietilentetramină (DAT) după administrarea a două nivele de dozaj ale Cuprior în studiul TRIUMPH-2 (N=28).



Datele provenite din al doilea studiu farmacocinetic (studiul **TRIUMPH-2**), care a comparat CUPRIOR cu o formulare de trientină comercializată în Statele Unite, incluzând date pentru două doze orale unice de **450 mg și 750 mg de trientină bază CUPRIOR**, au confirmat **relația liniară dintre expunerea plasmatică și doza de CUPRIOR**.

Bioechivalența între capsulele de trientină (medicament de referință: TETA 2HCl) și comprimatele CUPRIOR (TETA 4HCl) nu a fost demonstrată. Biodisponibilitatea mai mare a comprimatelor CUPRIOR a fost luată în considerare prin aplicarea unui **factor de conversie doză de 0,64**, pentru a obține aceeași expunere sistemică la tratament. Astfel, **1 mg de trientină TETA 2HCl echivalează cu 0,64 mg de TETA 4HCl (CUPRIOR)**, ceea ce implică o **reducere a dozei de CUPRIOR comparativ cu trientina UNIVAR** (în ceea ce privește numărul de unități administrate per doză).

Profilul de siguranță

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la trientină este greața. În timpul tratamentului pot apărea anemie gravă prin deficit de fier și colită severă.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizarea trientinei pentru boala Wilson.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> anemie sideroblastică <i>Cu frecvență necunoscută:</i> anemie cu deficit de fier.
Tulburări gastrointestinale	<i>Frecvente:</i> greață. <i>Cu frecvență necunoscută:</i> duodenită, colită (inclusiv colită severă).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, prurit, eritem. <i>Cu frecvență necunoscută:</i> urticarie.

Supradozaj

S-au raportat cazuri ocazionale de supradozaj cu trientină. În cazurile în care s-au utilizat până la 20 g de bază de trientină, nu au fost raportate reacții adverse evidente. Un supradozaj mare, cu 40 g de bază de trientină, a determinat amețeală și vărsături autolimitante, fără a fi raportate alte sechele clinice sau modificări biochimice semnificative. Nu există antidot pentru supradozajul acut cu trientină.

Tratamentul excesiv cronic poate duce la deficit de cupru și anemie sideroblastică reversibilă. Tratamentul excesiv și eliminarea excesivă a cuprului pot fi monitorizate utilizând valorile excreției cuprului în urină și ale concentrațiilor cuprului nelegat de ceruloplasmină. Este necesară monitorizarea atentă pentru optimizarea dozei sau pentru ajustarea tratamentului, dacă este necesar.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 27 februarie 2019, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI TRIENTINUM și cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”, este **important**.

Având în vedere lipsa datelor clinice de eficacitate sau tolerabilitate (statutul de medicament hibrid), Comisia consideră că CUPRIOR *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR de nivel V)* comparativ cu specialitatea de referință TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR 300 mg, capsulă.

Locul în strategia terapeutică:

Medicament de a doua intenție pentru pacienții intoleranți la D-penicilamină. Comisia subliniază că este necesar o supraveghere specială a pacienților care au fost tratați anterior cu trientină distribuită și care primesc CUPRIOR, având în vedere variabilitatea posibilă a concentrațiilor și faptul că nu există bioechivalență caracterizată între aceste două medicamente.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate (DCI TRIENTINUM), pentru indicația terapeutică: „*Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”.

Menționăm că reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a depus o declarație pe propria răspundere că medicamentul cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate (DCI TRIENTINUM), pentru indicația terapeutică de mai sus, beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, ca urmare a unui raport efectuat de către NHS (National Health Services), și documentația aferentă.

Conform raportului efectuat de către NHS, publicat la 21 decembrie 2018, există trei tratamente principale licențiate pentru tratamentul bolii Wilson: D-penicilamina, diclorhidrat de trientină, săruri de zinc.

Tratamentul pentru această boală se bazează pe medicamentele menționate mai sus, care cresc excreția de cupru din organism prin urină (chelatori de cupru: D-penicilamina și diclorhidrat de trientină) sau reduc absorbția cuprului din partea superioară a intestinului (săruri de zinc).

D-penicilamina este utilizată în general ca tratament de primă linie. Anumiți pacienți pot prezenta reacții adverse la penicilamină, ceea ce face ca acest tratament să fie inadecvat pentru aceștia. În această situație,

diclorhidrat de trientină reprezintă o opțiune posibilă. Sărurile de zinc pot fi o opțiune clinică, de exemplu, pentru pacienții care sunt asimptomatici sau pentru cei ale căror boală s-a stabilizat după utilizarea unui chelator.

Niciunul dintre cele trei medicamente utilizate în tratamentul bolii Wilson, penicilamina, diclorhidrat de trientină sau sărurile de zinc, nu reprezintă tratamente noi pentru boala Wilson.

NHS a analizat cu atenție dovezile privind tratamentul bolii Wilson cu trientină și a concluzionat că există suficiente dovezi pentru a face tratamentul disponibil.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2222 din 4 octombrie 2019 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani care sunt intoleranți la terapia cu D-penicilamină”, tetraclorhidrat de trientină (Cuprior®) **este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Tetrahydroclorura de trientină este o alternativă la o altă formulare de trientină, cu un impact bugetar mai scăzut.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)/ G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Germania (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate (DCI TRIENTINUM), pentru indicația terapeutică: „Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină”.

Menționăm că reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a depus un ghid terapeutic german pentru boala Wilson întrucât Comitetul Federal Comun (G-BA) nu consideră necesară evaluarea beneficiului terapeutic pentru trientină, fiind o substanță cunoscută și nefiind considerată NCE (new chemical entity). Conform legislației în vigoare, G-BA evaluează beneficiul suplimentar al produselor farmaceutice cu ingrediente active noi în comparație cu o terapie de comparație.

Ghidul german de tratament pentru boala Wilson menționează că există trei tratamente principale aprobate și recomandate pentru tratamentul acestei afecțiuni: D- penicilamină, trientina diclorhidrat, săruri de zinc (acetat, sulfat). De asemenea, ghidul specifică și faptul că trientina este un medicament extrem de eficient în toate etapele bolii și este potrivit pentru terapia pe termen lung având mai puține reacții adverse. Reacții de hipersensibilitate și deficiență ușoară de fier au fost descrise cu terapia pe termen lung, dar alte reacții adverse nu au fost raportate până în prezent.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Cuprior 150 mg comprimate filmate (DCI TRIENTINUM), pentru indicația terapeutică: „*Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 19 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

Menționăm că Norvegia este un stat membru al Spațiului Economic European, și nu un stat membru al Uniunii Europene, iar Scoția este un stat constituent al Regatului Unit al Mării Britanii și al Irlandei de Nord.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Prognosticul pentru pacienții cu boala Wilson netratată este rezervat. **Speranța de viață medie este de 40 de ani**, majoritatea pacienților murind din cauza bolii hepatice și o minoritate din cauza complicațiilor bolii neurologice progresive. Cu toate acestea, *o speranță de viață normală poate fi obținută dacă boala este diagnosticată precoce și tratată la timp cu terapiile disponibile în prezent și cu transplant de ficat, dacă este recomandat. Tratamentul farmacologic corespunzător pe termen lung reduce semnificativ simptomele neurologice și hematologice.* Totuși, se observă puține îmbunătățiri la pacienții cu funcție hepatică afectată din cauza cirozei și complicațiilor hipertensiunii portale. În aceste cazuri, un transplant de ficat este necesar pentru a restabili excreția normală de cupru hepatic și poate fi salvator de viață. Terapia actuală pentru simptomele neurologice nu este de obicei eficientă; simptomele sunt doar parțial reversibile și, în cazuri rare, pot progresa mai departe.

În funcție de rapiditatea cu care progresează boala și de vârsta la debut, **pacienții pot trăi până la 40 de ani fără tratament.** Totuși, în cele din urmă, boala Wilson netratată este întotdeauna fatală. În schimb, *un diagnostic precoce și un tratament prompt pot permite pacienților cu boala Wilson o speranță de viață normală.*

De asemenea, conform articolului „*Wilson’s disease - management and long term outcomes*” există puține studii, care descriu rezultatele pe termen lung ale pacienților cu boala Wilson. **Concluziile sunt că supraviețuirea pe termen lung este similară cu cea a populației generale, dacă boala este diagnosticată precoce și tratată corect.**

Având în vedere acestea, pacienții diagnosticați cu boala Wilson **nu prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.**

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Un studiu de non-inferioritate care compară TETA-4HCl (tetraclorhidratul de trientină) cu DPA (D-penicilamina), oferă medicilor și pacienților o alternativă la DPA, bazată pe dovezi, ca tratament de continuare, după înlăturarea cuprului și înainte de dezvoltarea evenimentelor adverse secundare terapiei cu DPA.

Studiul CHELATE (NCT03539952), un studiu clinic multicentric, de fază 3, randomizat și deschis, a comparat TETA-4HCl cu DPA la pacienți stabili cu boala Wilson. Ipoteza principală și obiectivul primar au fost că eficacitatea TETA-4HCl nu este inferioară penicilaminei, dezvoltat de Orphan Inc., la 24 de săptămâni post-randomizare.

Pacienții considerați stabili sub tratamentul standard cu penicilamină timp de cel puțin un an au fost înscrși în studiu și au intrat într-o perioadă inițială de 12 săptămâni („Penicillamine Baseline Period”), formată dintr-o fază de acomodare de 4 săptămâni și o perioadă de evaluare de 8 săptămâni. În acest timp, toți pacienții au continuat tratamentul cu penicilamină conform condițiilor studiului.

La finalul acestei perioade, pacienții care îndeplineau criteriile de control adecvat al bolii și toleranță la penicilamină au fost randomizați 1:1 pentru a primi fie TETA-4HCl, fie pentru a continua tratamentul cu penicilamină. A urmat o fază de 24 de săptămâni post-randomizare, alcătuită dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni și o perioadă de evaluare de 20 de săptămâni.

Pacienții care au finalizat cu succes cele 24 de săptămâni post-randomizare au avut posibilitatea de a intra într-o fază de extensie. Inițial, protocolul prevedea o fază de extensie de 18 luni (72 săptămâni), în care pacienții continuau tratamentul inițial timp de 24 de săptămâni (până la săptămâna 60), după care toți urmau să primească TETA-4HCl pentru încă 48 de săptămâni (săptămâna 60–108), cu vizite la fiecare 6 luni.

În versiunea finală a protocolului, faza de extensie s-a încheiat la săptămâna 60. Pacienții care trecuseră deja de această vizită au fost lăsați să finalizeze studiul la următoarea vizită planificată.

Studiul CHELATE este primul trial prospectiv care compară direct o formulare de trientină cu DPA. Rezultatele au demonstrat că TETA-4HCl nu este inferior DPA, măsurat de NCC utilizând o metodologie nou dezvoltată de speciație a proteinei de cupru folosind testul de spectroscopie de masă cuplată inductiv prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (NCC-Sp).

Tetrahydroclorura de trientină a fost bine tolerată, iar un procent mai mare de pacienți a atins obiectivul compozit predefinit de NCC și UCE la 24 de ore în limitele terapeutice, comparativ cu cei tratați cu DPA (50% vs. 24%). **Evaluările neurologice, cognitive și hepatice au confirmat stabilitatea clinică pe o perioadă de 48 de săptămâni.**

Comitetul independent de adjuicare, orb la alocarea tratamentului și la locația studiului, a confirmat că toți ***pacienții au rămas clinic stabili pe durata celor 48 de săptămâni post-randomizare.***

Mai mult, studiul CHELATE oferă dovezi solide că trecerea de la DPA la TETA-4HCl este sigură și nu compromite eficacitatea în tratamentul bolii Wilson.

Având în vedere cele de mai sus, ***medicamentul cu DC Cuprior (DCI Trientinum) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.***

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, boala Wilson, având **codul ORPHA:905**, prezintă o ***prevalență de 1-9 cazuri la 100.000 de persoane***. Menționăm că Orphanet utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

De asemenea, pe site-ul www.rarediseases.org, sunt publicate informații despre boala Wilson, conform cărora ***această boală se încadrează criteriilor în ceea ce privește definiția pentru boală rară***. Astfel, o afecțiune rară este o condiție care afectează mai puțin de 200.000 de americani. NORD (National Organization for Rare Disorders) este dedicată identificării, tratamentului și vindecării acestor boli prin educație, suport, cercetare și programe de servicii.

Boala Wilson este o afecțiune rară care afectează în mod egal bărbații și femeile și este prezentă în toate rasele și grupurile etnice. Deși estimările variază, se consideră că boala Wilson apare la aproximativ 1 din 30.000–40.000 de persoane la nivel global. Aproximativ 1 din 90 de persoane poate fi purtător al unei variante genetice asociate bolii.

În concluzie, ***boala Wilson reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol și care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane conform site-ului Orphanet.***

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP DC Cuprior 150 mg comprimate filmate:

Tratamentul trebuie inițiat numai de medici specialiști cu experiență în tratarea bolii Wilson.

Doze

De obicei, doza inițială corespunde cu cea mai mică doză din interval, iar doza este ajustată ulterior, conform răspunsului clinic al pacientului.

Adulți

Doza recomandată este cuprinsă între 450 mg și 975 mg (3 până la 6 și jumătate comprimate filmate) pe zi, divizată în 2 până la 4 prize.

Copii și adolescenți

Doza inițială la copii și adolescenți este mai mică decât cea pentru adulți și depinde de vârstă, putând fi calculată pe baza greutății corporale. Doza trebuie ajustată ulterior, în funcție de răspunsul clinic al copilului.

Copii și adolescenți (între ≥ 5 ani și 18 ani)

Doza recomandată este cuprinsă de obicei între 225 mg și 600 mg pe zi (1 și jumătate până la 4 comprimate filmate), divizată în 2 până la 4 prize.

Prețul conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 195/06.03.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al x 72 comprimate filmate
Concentrație	150 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	13.248,33
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	184,004

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2: Calculul costurilor terapiei

Cuprior 150 mg comprimate filmate	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	Preț cost terapie/ an calendaristic (lei)
Adulți	13.248,33	184,004	436.641,492
Copii și adolescenți (între ≥ 5 ani și 18 ani)	13.248,33	184,004	268.645,84

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.

Conform RCP DC Cuprior 150 mg comprimate filmate:

Adulți

Doza recomandată este cuprinsă între 450 mg și 975 mg (3 până la 6 și jumătate comprimate filmate) pe zi, divizată în 2 până la 4 prize.

CANAMED: Cuprior 150 mg comprimate filmate (Orphalan, Franța) este condiționat în cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al x 72 comprimate filmate, având un preț maximal cu TVA de **13.248,33** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **436.641,492** lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **35.880,78** lei.

Copii și adolescenți (între ≥ 5 ani și 18 ani)

Doza recomandată este cuprinsă de obicei între 225 mg și 600 mg pe zi (1 și jumătate până la 4 comprimate filmate), divizată în 2 până la 4 prize.

CANAMED: Cuprior 150 mg comprimate filmate (Orphalan, Franța) este condiționat în cutie cu blistere OPA-Al-PVC/Al x 72 comprimate filmate, având un preț maximal cu TVA de **13.248,33** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **268.645,84** lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **22.080,48** lei.

DC Cuprior 150 mg comprimate filmate	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Ianuarie 2025	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
<i>Adulți</i>	35.880,78 lei	3.588,072 lei	17.940,39 lei	28.704,624 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei
<i>Copii și adolescenți</i>	22.080,48 lei	2.208,048 lei	11.040,24 lei	17.664,384 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI TRIENTINUM îndeplinește condiția de includere în **Sublista C**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI TRIENTINUM în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	90

6. CONCLUZII

- Boala Wilson este o tulburare genetică rară caracterizată prin acumularea excesivă de cupru în diverse țesuturi ale corpului, în special în ficat, creier și corneea ochilor. Boala este progresivă și, dacă nu este tratată, poate provoca afecțiuni hepatice, disfuncții ale sistemului nervos central și deces. Diagnosticul precoce și tratamentul pot preveni dizabilitățile grave pe termen lung și complicațiile care pun viața în pericol.
- Boala Wilson este cauzată de modificări (varianțe) ale genei ATP7B. Transmiterea este autozomal recesivă.
- Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, boala Wilson, având codul ORPHA:905, prezintă o prevalență de 1-9 cazuri la 100.000 de persoane.
- În general, manifestările hepatice (hepatomegalie, hepatită subacută sau cronică, insuficiență hepatică acută sau ciroză cu hipertensiune portală) apar frecvent înaintea simptomelor neurologice. Manifestările neurologice (distonie, tremor, disartrie, dificultăți de coordonare, coree, coreoatetoză și tulburări ale mersului) pot apărea împreună cu simptomele hepatice sau pot fi primele manifestări clinice.
- Tratatamentul bolii Wilson are ca scop controlul nivelului de cupru liber din sânge în limite acceptabile. Controlul dietetic al aportului de cupru nu este suficient pentru majoritatea pacienților, fiind necesare tratamente farmacologice. Se recomandă, în general, că cele mai eficiente tratamente sunt agenții chelatori ai cuprului, care se leagă de acesta și favorizează eliminarea sa din organism.
- În prezent, există două tipuri aprobate de agenți chelatori ai cuprului: D-penicilamina și trientina. Conform ghidurilor de practică clinică EASL din UE „Tratatamentul inițial al pacienților simptomatici cu boala Wilson ar trebui să includă un agent chelator (D-penicilamină sau trientină). Trientina poate fi mai bine tolerată (Grad II-1, B, 1, AASLD Clasa I, Nivel B)”.
• Trientina este un medicament extrem de eficient în toate etapele bolii și este potrivit pentru terapia pe termen lung având mai puține reacții adverse.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TRIENTINUM** și cu **DC Cuprior 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, **SECȚIUNEA C1**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, **G23 Boala Wilson**.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TRIENTINUM** și cu **DC Cuprior 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Cuprior (Cuprior, INN-Trientine tetrahydrochloride)
2. EPAR Cuprior (H-4005-AR-en)
3. Aviz HAS (Microsoft Word - CUPRIOR 150mg PIC INS Avis3 CT17264)
4. SMC ADVICE (06 March 2002)
5. Ghid Societate Neurologie Germania (<https://dgn.org/leitlinie/morbus-wilson>)
6. Ghiduri EASL (EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease)
7. Ghid NHS (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Trientine-for-Wilson-disease-all-ages-1.pdf>)
8. NORD (Wilson Disease - Symptoms, Causes, Treatment | NORD)
9. Orphanet (Orphanet: Wilson disease)
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>
11. <https://wilsondisease.org/>
12. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/wilson-disease/>
13. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/NICE-Communities/Medicines-prescribing/ER-NHSE-trientine-wilsons-disease.pdf>
14. <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/wilson-disease-prognosis/>
15. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11652397/#Sec7>
16. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03539952>

Raport finalizat în data de: 24.03.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU