MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRIENTINUM

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

Data depunerii dosarului	**07.09.2022**
Numărul dosarului	**12920**

PUNCTAJ: 75

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, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentraţia	150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 72 compr.film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr.443/2022:

Denumire Comercială	**CUPRIOR**
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12.736,77 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (1 comprimat)	176,90 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele 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 6½ 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 (1½ 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).

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.

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 pacienții vârstnici.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TRIENTINUM și DC CUPRIOR 150 mg, 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, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă".*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1 ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 27 februarie 2019, acordă un ***beneficiu important*** medicamentului cu DC CUPRIOR pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină.

Având în vedere absența datelor privind eficacitatea clinică sau siguranța (statutul medicamentului hibrid), Comisia consideră că, medicamentul CUPRIOR nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic (ASMR nivel V) în comparație cu medicamentul de referință TRIENTIN DIHIDROCLORURĂ UNIVAR 300 mg, capsulă.

Locul în strategia terapeutică: CUPRIOR (Trientinum) este terapie de linia a doua în tratamentul bolii Wilson, la pacienții cu intoleranță la D-Penicilamină.

Sărurile de zinc și/sau D-penicilamina sunt recomandate ca primă linie, în timp ce trientina este recomandată ca a doua linie. Ca și trientina, zincul are un profil de toleranță mai bun decât cel al D-penicilaminei, dar are o acțiune mai lentă decât cea a D-penicilaminei. Este prescris ca monoterapie, în special la pacienții asimptomatici și ca tratament de întreținere sau în combinație cu D-penicilamină.

2.1 ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE

CUPRIOR nu a fost evaluat de National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

SMC

Conform avizului SMC 2222 publicat la data de 11 noiembrie 2019, tetraclorhidratul de trientină (Cuprior) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland, cu indicația: tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii

≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină. Avizul este însoțit de următoarea observație: "Tetraclorhidratul de trientină este o alternativă la o altă formulare de trientină cu un impact bugetar mai mic."

IQWIG/G-BA

CUPRIOR nu a fost evaluat de către autorităţile de reglementare germane, Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG și, respectiv, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Trientinum și DC Cuprior 150 mg este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **17** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Scoția, Spania, Suedia și Polonia (cu restricții față de RCP).

Precizăm faptul că Norvegia aparţine Spaţiului Economic European, nefiind un stat membru UE.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Boala Wilson (BW) numită și degenerescența hepatolenticulară este o afecțiune genetică rară transmisă autozomal recesiv, determinată de mutații la nivelul genei ATP7B, localizată pe cromozomul 13, responsabilă de sinteza ATP-azei (ATP7B) cu rol cheie în metabolismul cuprului. Aceste modificări moleculare determină acumularea toxică a cuprului în celulele țesuturilor țintă, producând leziuni tisulare. Au fost descrise mai mult de 500 de mutații ale genei responsabile, dintre care pentru 380 dintre ele s-a confirmat rolul în patogeneza acestei afecțiuni. Boala apare la toate populațiile și are o prevalență pe glob de aproximativ 1 din 30.000, iar frecvența purtătorilor heterozigoți ai mutației este de aproximativ 1 din 90.

BW reprezintă o tulburare severă a metabolismului cuprului, ce este exprimată printr-un spectru larg de manifestări clinice, între care predomină cele hepatice, neurologice, oculare, psihiatrice, dar pot apărea și manifestări osteoarticulare, cutanate, endocrinologice. Elementele clinice sunt rezultatul acumulării cuprului la nivel hepatic, cerebral, dar şi la nivelul altor organe.

Conform studiilor recente, s-a stabilit faptul că BW poate apărea la orice vârstă între 3 ani și 74 ani (în medie 13,2 ani), dar este rareori simptomatică înainte de vârsta de 5 ani. BW este o afecțiune multisistemică având un tablou clinic variabil. În primele decade de viaţă predomină manifestările hepatice. După vârsta de 20 ani, 75% din cazurile nou diagnosticate se prezintă cu manifestări neurologice, iar 25% atât cu manifestări hepatice, cât şi neurologice.

Noile recomandări ale Societății Europene de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN) sunt de a suspiciona BW la orice copil cu vârstă mai mare de 1 an, care prezintă orice semn de boală hepatică de la citoliză asimptomatică la ciroză hepatică cu hepatomegalie și ascită sau insuficiență hepatică acută, iar BW ar trebui exclusă la orice adolescent cu tulburări cognitive, psihiatrice sau cu tulburări motorii inexplicabile.

Ghidul de practică clinică EASL: boala Wilson

Manifestările clinice

Prezentarea clinică poate varia foarte mult, dar caracteristicile cheie ale bolii Wilson sunt boala hepatică și ciroza, tulburările neuropsihice, inelele Kayser-Fleischer din membrana corneei Descemet și episoadele acute de hemoliză adesea asociate cu insuficiență hepatică acută. Caracteristica clinică a bolii Wilson este inelul pericornean Kayser-Fleischer, care este prezent la 95% dintre pacienții cu simptome neurologice și la puțin peste 50% din pacienții cu boala Wilson care afectează ficatul. La copiii care prezintă boală hepatică, inelele Kayser-Fleischer sunt de obicei absente. Inelele Kayser-Fleischer sunt cauzate de depunerea de cupru în membrana corneei Descemet. Este necesară o examinare cu lampă cu fantă de către un observator experimentat pentru a identifica inelele Kayser-Fleischer. Ele nu sunt în întregime specifice pentru boala Wilson, deoarece pot fi întâlnite la pacienții cu boli colestatice cronice, inclusiv la copiii cu colestază neonatală. Alte modificări oftalmologice sunt rare și includ cataracta „în floarea soarelui”, care sunt cauzate de depozitele de cupru în centrul cristalinului.

Semnele neurologice sunt variabile, cel mai adesea tremor, ataxie și distonie. Semnele bolii hepatice sunt nespecifice, dar în orice boală de ficat de origine necunoscută trebuie considerată boala Wilson până la proba contrarie.

Simptome hepatice

Orice tip de boală hepatică poate fi întâlnită la pacienții cu boala lui Wilson. Boala hepatică evidentă clinic poate preceda manifestările neurologice cu până la 10 ani și cei mai mulți pacienți cu simptome neurologice au un anumit grad de afectare hepatică la prezentare. Prezentarea simptomelor bolii hepatice poate fi foarte variabilă, de la asimptomatice (numai cu anomalii biochimice), pana la ciroză evidentă cu toate complicațiile ei. Boala Wilson se poate

prezenta și ca insuficiență hepatică acută asociată uneori cu anemie hemolitică Coombs-negativă și insuficiență renală acută.

Insuficiență hepatică acută datorată bolii Wilson (sau „Boala Wilson fulminantă'')

Deteriorarea rapidă poate apărea odată cu instalarea insuficienței hepatice acute. Boala Wilson este prezentă la 6-12% din totalul pacienților cu insuficiență hepatică acută care sunt eligibili pentru transplantul de urgență. Deși ciroza este deja prezentă în majoritatea cazurilor, prezentarea clinică este acută și evoluează rapid spre insuficiență hepatică și renală.

Alte manifestări clinice

Prezentările mai puțin frecvente includ gigantismul, anomalii renale, inclusiv aminoacidurie și nefrolitiază, hipercalciurie, cardiomiopatie, miopatie, condrocalcinoză și osteoartrită, hipoparatiroidism, pancreatită, infertilitate sau avorturi spontane repetate.

Prognosticul bolii

Boala Wilson netratată este universal fatală, majoritatea deceselor pacienților se datorează bolilor hepatice și în mică măsură sunt cauzate de complicațiile neurologice progresive. Cu tratament de chelatare și transplant de ficat, supraviețuirea prelungită a devenit o normalitate, **deși mortalitatea nu a fost evaluată prospectiv**. În general, prognosticul de supraviețuire depinde de severitatea manifestărilor hepatice și neurologice și respectarea tratamentului medicamentos. Funcția ficatului devine normală în 1-2 ani de tratament la majoritatea pacienților cu ciroză compensată la prezentare, iar ulterior, pacienţii rămân stabili fără boală hepatică progresivă, cu respectarea tratamentului. La celălalt capăt al spectrului, terapia medicală este rareori eficientă la pacienții care se prezintă cu insuficiență hepatică acută cauzată de boala Wilson, în principal din cauza timpului necesar pentru a elimina cuprul toxic din organism. Un indice de prognostic a fost dezvoltat de Nazer, iar ulterior modificat de Dhawanet et al. **Un scor mai mare de 11 este întotdeauna fatal fără transplant de ficat (Tabelul 1)**. Pacienții care prezintă manifestări cu simptome neurologice au o speranță de viață mai bună, în special dacă boala hepatică este limitată. Cu toate acestea, simptomele neurologice par să fie doar parțial reversibile cu tratament și se pot chiar agrava după începerea tratamentului.

Apariția simultană a hepatitei fulminante și anemiei hemolitice Coombs negative, poate fi manifestarea clinică inițială a bolii Wilson sau poate apărea la un pacient tratat, care a devenit necompliant. Sindromul este aproape întotdeauna fatal, frecvent în 1-2 săptămâni, dacă pacientul nu este supus unui transplant de ficat.

Tabelul 1. Prognostic index in Wilson's disease, modified by Dhawan et al.

	1*	2*	3*	4*
Serum bilirubin (μmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC [10^9/L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Albumin [g/L]	34-44	25-33	21-24	<21

*= score points, upper limit of normal for AST = 20 IU/ml (at King's College). A score P11 is associated with high probability of death without liver transplantation.

Tratamentul bolii Wilson

D-Penicilamina este terapia de primă linie și este administrată oral într-o doză inițială de 1g pe zi, într-o singură doză sau în prize separate, cu 30 de minute înainte și la 2 ore după masă. La pacientul asimptomatic sau după câțiva ani de tratament cu 1 g penicilamină/zi, doza de menținere se scade la 0,75 g/zi, înainte de micul dejun. Deoarece penicilamina are un efect antipiridoxinic, se administrează 25 mg/zi de vitamina B6.

La aproximativ 10-30% din pacienți apare sensibilitatea la penicilamină. Tratamentul cu penicilamină se va întrerupe, dacă apar următoarele manifestări: alergie, febră, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie și proteinurie. Terapia poate fi frecvent reluată dacă medicamentul este reinstituit în doze mici crescute gradual, cu toate că reacțiile adverse sunt mai puțin probabil să reapară, dacă sunt administrate 20 mg prednison zilnic în primele două săptămâni de reinstituire a tratamentului cu penicilamină; prednisonul nu se va folosi în caz de leucopenie. Reacțiile ce necesită un regim de desensibilizare pot reapărea de mai multe ori înainte ca penicilamina să poată fi administrată fără corticosteroid. După ce terapia cu penicilamină a fost instituită cu succes, pacientul ar trebui consultat la intervale de 1-3 luni pentru a detecta toxicitatea medicamentului și pentru a reevalua boala.

După ce valorile enzimelor hepatice și funcția hepatică se ameliorează, de obicei după 6-12 luni, dozele medicației de chelatare se pot reduce, ceea ce reprezintă perioada de tranziție la doza de întreținere.

Trientina este un agent de chelatare cu o eficacitate asemănătoare cu a D-Penicilaminei. Substituția penicilaminei cu trientina este indicată dacă apare intolerața la pencicilamină, sau dacă simptomele neurologice persistă sau se agravează după o perioadă de 4-6 săptămâni.

Doza de trientină este de 1 g/zi, divizată în doze ce se administrează pe stomacul gol. Nu este necesară administrarea de piridoxină. Deși singura reacție toxică raportată la trientină este anemia sideroblastică, aceiași parametri trebuie

urmăriți în timpul administrării ca și în cazul penicilaminei. Cu excepția lupusului eritematos sistemic și a elastozei perforante serpiginoase, celelalte reacții toxice tardive induse de penicilamină dispar, sau se ameliorează odată cu terapia cu trientină. Mai mult, trientina pare să fie la fel de eficientă ca penicilamina.

Sărurile de zinc, reprezintă o alternativă de tratament, care împiedică absorbția zincului din intestin, prin inducerea sintezei de metalotioneină. Sărurile de zinc sunt eficiente în doze de 150 mg/zi zinc elementar la pacienții ale căror rezerve de zinc au fost reduse cu penicilamină sau trientin. Zincul nu trebuie, totuși, administrat împreună cu penicilamina ori trietinul, deoarece zincul poate fi chelatat și poate forma complexe ineficiente.

Deși zincul este rezervat în prezent pentru tratamentul de întreținere, acesta a fost, de asemenea, utilizat ca terapie de primă linie, cel mai frecvent pentru pacienții asimptomatici sau presimptomatici. Pare a fi la fel de eficient ca D-penicilamina, dar mai bine tolerat.

Schema de tratament a Bolii Wilson (Figura 1)

(conform Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol* 2021; 13(6): 634-649 Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, Romero-Gómez M, Ampuero J.)

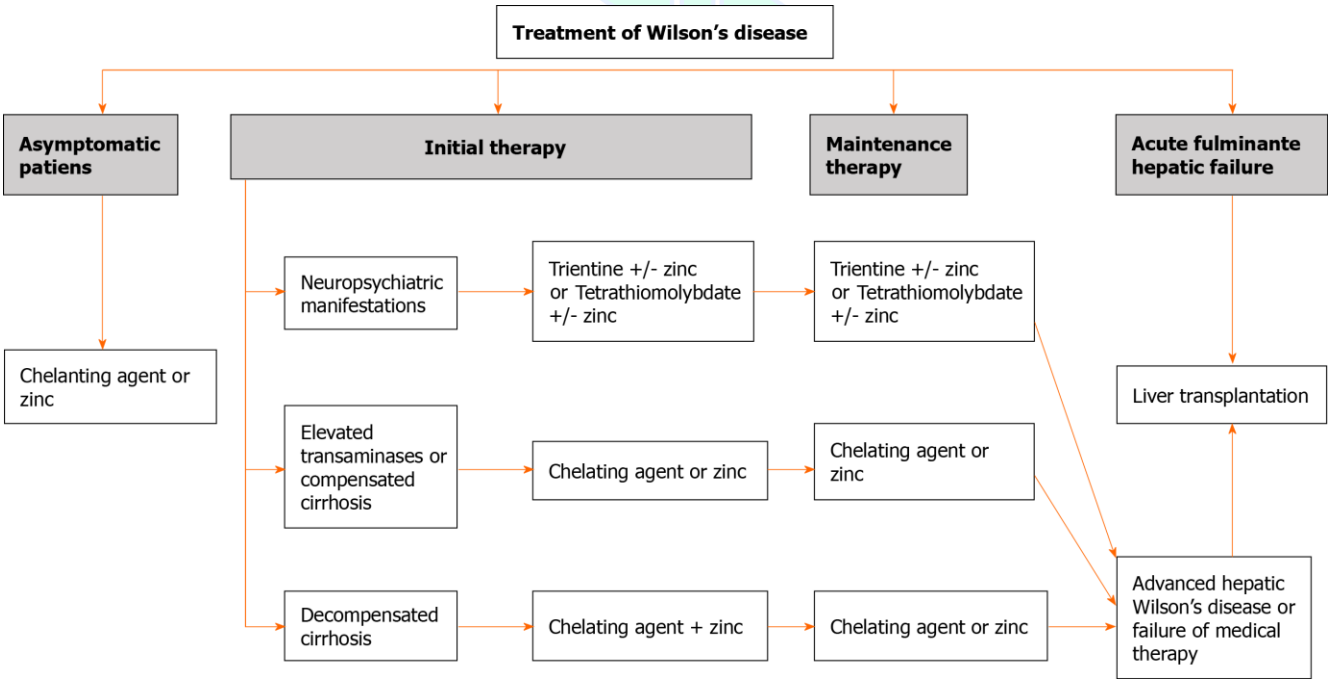


Figura 1. Schema de tratament a bolii Wilson

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Pacienții cu boala Wilson netrată au o speranță medie de viață de circa 40 de ani. Prin tratament, se poate ajunge la o speranță normală de viață.

Pentru a obține o estimare a speranței medii de supraviețuire a pacienților cu boala Wilson netrataţi vom face referire la rezultatele următoarelor studii:

- **Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action Wolfgang Stremmel, Ralf Weiskirchen (6)**

*Prognosticul pacienților cu boala Wilson netrataţi este slab, cu o **speranță medie de viață de 40 de ani**. În prezent, cu toate regimurile terapeutice disponibile, o speranță normală de viață a pacienților cu boala Wilson este realizabilă (fig.2). În plus, simptomele clinice, neurologice și hematologice se îmbunătățesc în timpul tratamentului într-o măsură semnificativă. Excepție fac cele care indică afectarea funcției hepatice din cauza cirozei și a complicațiilor hipertensiunii portale. Prin tratament pe tot parcursul vieții se poate obține o speranță normală de viață și o îmbunătățire semnificativă a leziunilor hepatice, precum și a manifestărilor neurologice. Cele mai dificile sunt tulburările neurologice, care sunt doar parțial reversibile și, în cazuri rare, în urma tratamentului, chiar se pot agrava, ceea ce se poate datora accesului ineficient al terapiilor actuale la cuprul acumulat la nivelul creierului.*

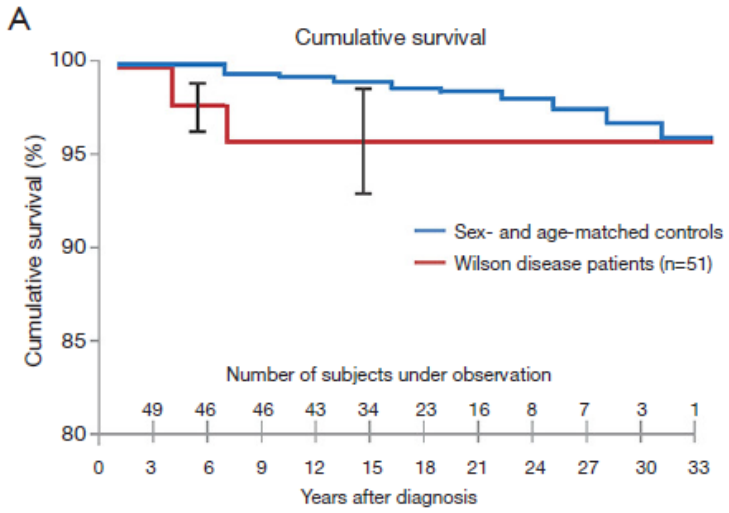


Figura 2. Speranţa de viaţă a pacienţilor diagnosticaţi cu boala Wilson

Speranța de viață a pacienților cu boala Wilson este normală dacă terapia debutează timpuriu. Este prezentată supraviețuirea cumulativă pentru 51 de pacienți cu boală Wilson, comparativ cu cea a populației similare ca vârstă și sex din grupul de control. Durata de supraviețuire a fost doar ușor redusă în timpul perioadei inițiale de observație, când transplantul hepatic nu a fost disponibil pentru insuficiența hepatică fulminantă. În rest, ratele de supraviețuire nu au fost diferite după 15 ani de observație.

- **Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients I Sternlieb, I H Scheinberg**

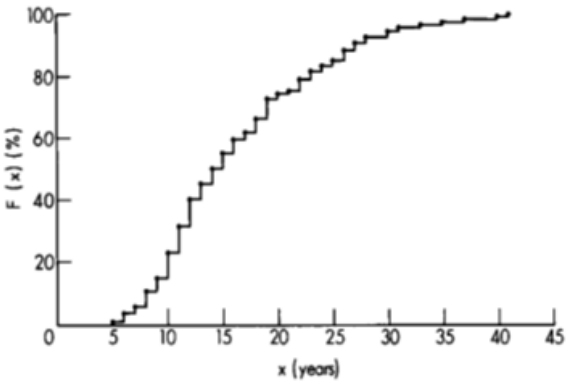


Figura 3. Procentul cumulativ pentru 121 de pacienți, F(x)%, cu debutul simptomelor evidente înainte de vârsta x

- **(9)Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation (Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P, Nevoral J, Petrtyl J, Urbanek P, Jiraskova A, Ferenci P.)**

REZULTATE: Cincizeci și cinci de pacienți cu o prezentare neurologică, 51 de pacienți cu o prezentare hepatică și 11 pacienți asimptomatici au fost urmăriți pentru o medie de 15,1 ± 10 ani (mediana=12 ani, interval 1-41 ani). Pentru tratament au fost utilizate D-penicilamina sau sărurile de zinc (81% și, respectiv 17%), iar trei pacienți au fost supuși transplantului de ficat. Majoritatea pacienților simptomatici au devenit asimptomatici sau boala li s-a ameliorat în timpul perioadei de urmărire (82% pacienți cu prezentare hepatică, 69% cu prezentare neurologică). Supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu BW nu a fost diferită de cea a populației generale cehe (P = 0,95).
*CONCLUZII: **Urmărirea pe termen lung arată un răspuns satisfăcător la marea majoritate a pacienților tratați adecvat pentru BW și supraviețuirea coincide cu a populatiei generale**.*

- **Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period A. Członkowska B. Tarnacka T. Litwin J.Gajda M.Rodo (10)**

*Un total de 164 de pacienți cu BW (vârsta medie la diagnostic 24,8 ani) au fost diagnosticați în cadrul Institutului între anii 1992–2003, iar 20 dintre aceştia au decedat. Din cei 164 de pacienți, 61 au prezentat simptome hepatice, 69 simptome neurologice, 3 simptome psihiatrice și 31 au fost asimptomatici. În grupul investigat, nu a fost administrat niciun tratament în 4 cazuri, din cauza diagnosticului tardiv și a decesului în două cazuri, iar în celelalte două cazuri, din cauza transplantului de ficat care a fost efectuat imediat după diagnostic. Din cei 160 de pacienți rămași, 79 au fost tratați inițial cu d-penicilamină (d-p), iar 81 cu sulfat de zinc (z-s). Rata relativă de supraviețuire pentru toți pacienții BW investigați a fost 0,939 (95 % CI : 0,885–0,990), care a fost statistic mai mică decât în populația poloneză (diferența de 6,1 %). **Rata relativă de supraviețuire a pacienților tratați cu d-p ca terapie inițială a fost 0,982 (95%CI: 0,875–1,003, nesemnificativ statistic)** și cu z-s 0,936 (95 % CI: 0,811–0,986), rezultat statistic mai mic decât în populația*

poloneză (diferența de 6,4 %). Nu s-au obţinut valori semnificative statistic pentru diferența de supraviețuire între pacienții tratați cu d-p sau z-s ca prim medicament (p=0,26).

- **Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review, Chakrapani Balijepalli (11)**

Studiile anterioare au arătat că pacienții cu BW care primesc un tratament adecvat au un prognostic bun. ***Speranța de viață la pacienții care sunt diagnosticați precoce și sunt tratați adecvat este similară cu a populaţiei generale****. Mai mult, tratamentul nu numai că prelungeşte viaţa, ci şi ajută aceste persoane să experimenteze o calitate îmbunătățită a vieții.*

- **Neurologic Wilson's disease Matthew T. Lorincz (12)**

Boala Wilson cu manifestări neurologice devine cel mai frecvent simptomatică la sfârșitul copilăriei până la vârsta adultă timpurie, cu o vârstă medie de debut între 15 și 21 de ani. Este neobișnuit ca boala Wilson să devină simptomatică după vârsta de 55 de ani, totuși în cazul unui număr mic de pacienţi, debutul neurologic apare după vârsta de 55 de ani. Ca și combinațiile variabile ale manifestării bolii, evoluția clinică a bolii Wilson este foarte variabilă. Deși simptomele, de obicei, progresează treptat, boala se poate agrava brusc, atât cu, cât și fără tratament. S-au observat fluctuații de zi cu zi ale severității simptomelor. S-a sugerat că pacienţii cu simptome predominante de tremor pot avea un curs mai lent al bolii, decât cei cu formă predominant distonică. Pacienții la care boala debutează la o vârstă mai mică sunt mai susceptibili de a avea coree și distonie și mai puțin susceptibili de a avea o manifestare predominantă a tremorului, în timp ce, la cei cu debutul bolii la o vârstă mai mare, tremorului este predominant. ***Înainte de apariția metodelor de tratament, supraviețuirea medie în urma dezvoltării simptomelor neurologice era de aproximativ 2-5 ani****, însă boala Wilson poate progresa lent pe parcursul a mai mult de 25 de ani. În absența tratamentului, simptomele neurologice au fost progresive și au dus la o stare severă de mutism akinetic, cu o conservare relativă a cogniției; boala Wilson netratată a fost inevitabil fatală. Experiența și investigațiile detaliate demonstrează convingător beneficiul tratamentului, terapia cu chelatori normalizând speranța de viață.*

Pacienții cu boală Wilson care au întrerupt tratamentul medicamentos au avut o speranță de viață mai mare de 24 luni.

Pentru a obține o estimare a speranței medii de supraviețuire a pacienților cu boala Wilson care au întrerupt tratamentul medicamentos vom face referire la rezultatele următoarelor studii:

- **The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease (13)**

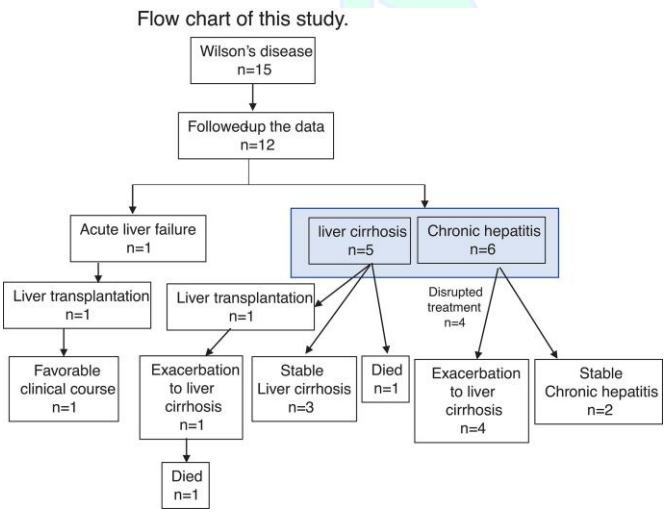
Penicilamina este cunoscută a fi o terapie eficientă pentru boala Wilson. Cu toate acestea, consecințele clinice ale retragerii abrupte și permanente a penicilaminei nu au fost investigate. Au fost studiaţi 11 pacienți care și-au oprit propriul tratament după ce au fost tratați cu succes cu penicilamină (1 până la 2 g pe zi) pentru perioade de 3 până la 19 ani. Opt au decedat datorită decompensării hepatice sau hepatitei fulminante după ***o supraviețuire medie de numai 2,6 ani****. La alți 13 pacienți, penicilamina a fost întreruptă de medic din cauza reacțiilor adverse grave. La acești pacienți, penicilamina a fost înlocuită cu trientină (1 până la 1,5 g pe zi), un agent de chelatare mai nou. Toți pacienţii, cu excepția unui pacient (care a decedat accidental), au fost în viață atât la data studiului, cât şi 2 până la 15 ani mai târziu.*

Observațiile studiului sugerează că întreruperea penicilaminei la pacienții cu boala Wilson duce la deteriorarea clinică rapidă, care este adesea fatală. Înlocuirea penicilaminei cu trientină pare să prevină această evoluţie clinică adversă.

- **Long-term outcome of Wilson's disease complicated by liver disease, Satoko Arai, Tomomi Kogiso (14)**

Vârsta mediană la diagnostic a fost de 24 de ani (interval: 5-42 de ani). Un pacient a avut insuficiență hepatică acută (ALF) și 11 pacienți au avut boală hepatică cronică - CLD (5 dintre pacienţi au prezentat ciroză hepatică). Pacienții au fost urmăriți mai mult de 20 de ani. Pacientul cu ALF a beneficiat de un transplant de ficat; cursul postoperator al bolii în următorii 20 de ani a fost bun, fără a mai fi nevoie de administrarea unui agent de chelatare. Dintre cei șase pacienți cu CLD, ciroza hepatică s-a dezvoltat la patru pacienți care au întrerupt terapia de chelatare. Doi dintre pacienții cu ciroză au decedat; unul dintre acești doi pacienți a decedat la 21 de ani după transplantul de ficat.
Pacienții cu afectare hepatică cronică, tratați continuu cu agenți de chelatare au avut un curs clinic bun al bolii timp de >10 ani, fără agravarea funcției hepatice sau dezvoltarea unei malignități asociate. Cu toate acestea, în cazul celor patru pacienți cu tratament întrerupt, a fost observată agravarea patologiei hepatice, în special la pacienții care au întrerupt tratamentul timp de >10 ani. ***Durata mediană de întrerupere a tratamentului a fost de 9,5 ani*** *(interval intre 4-19 ani). Pacienții cu BW și insuficiență hepatică acută în stadiul terminal sunt candidați pentru transplantul de ficat. Un indice de prognostic pentru BW a fost modificat de Dhawan et al. pentru a permite determinarea momentului optim al efectuării transplantului de ficat. În cadrul acelui studiu, toți pacienții cu BW cu un scor al indicelui de prognostic >11, au decedat fără transplant. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică acută și insuficiență hepatică în stadiu terminal, cuprinşi în acest studiu, scorurile indicelui de prognostic au fost mari.*

Figura 4. Schema studiului (14)



Singurul segment populational cu o speranță de viață sub 24 de luni sunt pacienții diagnosticați cu boală Wilson fulminantă (insuficiență hepatică acută).

Pentru a obține o estimare a speranței medii de supraviețuire a pacienților cu **boală Wilson fulminantă** vom face referire la rezultatele următoarelor studii:

- **Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index HISHAM NAZER, R J EDE, A P MOWAT, and ROGER WILLIAMS (15)**

Vârsta medie la prezentare a fost de 15 ani (interval 6-33 ani) în cele 27 de cazuri simptomatice (18 bărbați și 9 femei). Pe baza severității anomaliei serice a aspartat aminotransferazei, bilirubinei și timpului de protrombină la internare, a fost stabilit un indice de prognostic care a permis separarea completă a cazurilor fatale și nefatale, iar la utilizarea ulterioră a acestuia în alte 9 cazuri, rezultatul a fost prezis corect. Alte două cazuri, care s-au dovedit a avea indici în categoria fatală au avut o evoluţie bună după transplantul de ficat, care trebuie luat în considerare de îndată ce diagnosticul este stabilit, în cazurile cu leziuni hepatice atât de severe.
Treisprezece (48%) ***cazuri au decedat între 1 zi și 53 de zile de la internarea*** *în spital (cinci decese s-au înregistrat în primele 5 zile de la internare). Durata simptomelor înainte de stabilirea diagnosticului celor 27 de cazuri a variat de la cinci zile la trei la ani (medie 10,5 luni).*

- **Presenting symptoms and natural history of Wilson disease T. Saito (16)**

Prognosticul în fiecare tipar de boală în perioada observată a fost după cum urmează: rata mortalității pentru tiparul de boală "hepatic-only" a fost de 62% și ***aproape toate decesele au avut loc în câteva săptămâni din cauza insuficienței hepatice acute****; tiparele de boală "hepato-hematologic", "hepato-hematologic-renal" si "hepato-renal" au urmat un curs similar și mortalitatea pentru cele trei grupuri combinate a fost de 44%. Douăzeci și nouă la sută din cazurile cu debut precoce" hepato--> neurologic" au avut un timp mediu de supraviețuire de 18 luni. Pentru modelul cu debut tardiv cifrele au fost de 43% și 30 de luni. Modelul "neurologic-only" a avut un prognostic favorabil cu o mortalitate de 22% și o supraviețuire medie mai lungă de 55 de luni.*

Singurul tratament eficace pentru Boala Wilson fulminantă (insuficiența hepatică acută) este transplantul hepatic, iar conform ghidului ESPGHAN: "transplantul de ficat corectează defectul enzimatic, după transplant nu mai este necesar tratamentul cu agenți de chelatare sau tratamentul cu zinc, Gradul 1A (96%)."

Pentru evaluarea tratamentului pacienților cu boală Wilson fulminantă vom face referire la următoarele ghiduri/studii:

- **Ghidul EASL (2)**

Un indice de prognostic a fost dezvoltat de Nazer, iar ulterior modificat de Dhawanet al. ***Un scor mai mare de 11 este întotdeauna fatal fără transplant de ficat (vezi Tabelul 1).***

- **CUPRIOR EPAR (5)**

Terapia farmacologică rămâne tratamentul primar în BW, deși eficacitatea sa poate scădea în stările de boală mai avansate. Dacă pacienții prezintă deja ciroză decompensată, aceștia pot fi tratați intensiv cu agenți de chelatare, totuși dacă pacienții nu răspund la această abordare ar fi necesar transplantul de ficat. ***Pentru pacienții care dezvoltă insuficiență hepatică acută, transplantul hepatic este singura opțiune de supraviețuire, cu rate de supraviețuire de până la 59-76% raportate la o perioadă de 5-10 ani*** *(Medici, Mirante et al. 2005), cu rezultate mai slabe observate la acei pacienți cu simptome neuropsihice. Utilizarea transplantului hepatic a fost, de asemenea, raportată a fi utilizată la pacienții cu boală neurologică severă (Schumacher, Platz et al. 1997); cu toate acestea utilizarea sa ca tratament primar nu este recomandată (Roberts și Schilsky 2008).*

- **Diagnostic Dilemma and Treatment Outcome in Acute Liver Failure Due to Wilson's Disease, Rafał Stankiewicz, Waldemar Patkowski, Krzysztof Zieniewicz (17)**

Boala Wilson (BW) care se manifestă ca insuficiență hepatică acută este o afecțiune care pune viața în pericol, iar recuperarea spontană este rară. Douăzeci de pacienți adulți ai unei cohorte istorice, internați între ianuarie 2001 şi decembrie 2017 au fost observați prospectiv. Au fost înregistrate datele demografice, clinice, de laborator și radiologice, precum și tratamentul, durata de așteptare pentru transplantul hepatic și rezultatele obţinute. Toți pacienții au îndeplinit cel puțin 1 criteriu de risc ridicat de deces (Nazer sau indicele Wilson revizuit) și s-au calificat pentru transplantul hepatic. Supraviețuirea după transplantul hepatic a fost de 85,0% și 74,4% după 1 lună și, respectiv, 1 an. Optsprezece (90,0%) pacienți au atins sau au depășit valoarea-limită a indicelui Nazer pentru un risc ridicat de deces (2 pacienți au avut 6 puncte pe indicele Nazer). Valoarea-limită a indicelui Wilson revizuit a fost atinsă de 18 (90,0%) pacienți (1 pacient a avut 10 puncte și 1 pacient a avut 9 puncte). Toți pacienții au îndeplinit cel puțin 1 criteriu de risc ridicat de deces fără transplant hepatic. Rezultatele studiului au fost în conformitate cu datele anterioare. ***Niciun pacient cu BW cu insuficiență hepatică acută nu a supraviețuit fără transplant hepatic****. Supraviețuirea după transplantul hepatic în grupul de pacienți prezentat a fost semnificativ mai bună decât cea în populația generală a pacienților cu ALF: 74,4% față de 70,2% după 1 lună (P=0,54) și 85,0% vs 74,7% după 1 an (P=0,49).*

- **Revised King's College Score for Liver Transplantation in Adult Patients With Wilson's Disease, Jan Petrasek, Milan Jirsa, Jan Sperl, Libor Kozak,Pavel Taimr,Julius Spicak,Karel Filip,and Pavel Trunecka (18)**

Cea mai frecventă prezentare clinică a BW este hepatică sau neuropsihică. Spectrul manifestărilor hepatice întâlnite la pacienţii cu BW este variabil. Majoritatea pacienților prezintă hepatită cronică, care progresează la ciroză dacă nu este tratată. ***La 20-30% dintre pacienții cu BW, prima manifestare a bolii este insuficiența hepatică fulminantă. BW fulminantă este aproape invariabil fatală, iar transplantul hepatic este singurul tratament care salvează vieți****, în timp ce BW cronic decompensată nonfulminantă răspunde bine în cea mai mare parte la terapia de chelatare. BW fulminantă a fost definită ca insuficiență hepatică fulminantă la prima prezentare a BW, dacă sunt prezente: coagulopatia severă și fie encefalopatia, fie anemia hemolitică. BW cronică decompensată a fost definită ca boală hepatică cronică cu debut brusc de icter cu disfuncție hepatică, însă fară encefalopatie și anemie hemolitică. Motivele pentru decompensare au fost retragerea tratamentului cu D-penicilamină sau etiologia necunoscută a bolii hepatice înainte de admitere.*

Rezultatele clinice: Un grup de 14 pacienți adulți cu BW cronică decompensată care au prezentat o îmbunătățire datorită tratamentului cu penicilamină au fost comparați cu 21 de pacienți cu BW fulminantă. Dintre cei 21 de pacienți cu BW fulminantă, 4 au decedat la câteva zile după ce au fost listați pentru transplant [o mediană de 1,5 zile (interval, 0-15)]. Șaptesprezece pacienți au primit transplant de ficat după o mediană de 5 zile (interval, 0-27). Cinci pacienți transplantați au decedat la începutul perioadei post transplant (mediana=16 zile; interval, 1-29 zile). Supraviețuirea de 1 an în subgrupul de pacienți transplantați a fost de 70,6%.

În schimb, niciun pacient cu BW cronică decompensată cu terapie de chelatare nu a necesitat transplant hepatic urgent. Șase pacienti cu terapie cu D-penicilamină au progresat la boală hepatică în stadiu terminal și a trebuit să fie transplantați electiv (interval, 1-8 ani) după inițierea tratamentului, cu niciun deces raportat. Restul de 8 pacienți au

avut o stare clinică corespunzătoare și nu au progresat până la ciroză în stadiu terminal, într-un timp mediu de urmărire de 5,8 (interval, 1-10) ani.

Transplantul hepatic este de neînlocuit în managementul BW, atât în cazul insuficienței hepatice fulminante, cât și a bolii hepatice în stadiu terminal, indiferent de etiologie. Indicația pentru transplantul de ficat la pacienții care se prezintă cu BW fulminantă este cea corectă, ***deoarece terapia de chelatare nu s-a dovedit a fi benefică în BW fulminantă****. Dimpotrivă, este dificil de luat decizia de a recomanda pacienţii cu BW cronică decompensată fără encefalopatie pentru transplant, deoarece terapia de chelatare poate salva majoritatea acestor pacienţi, evitând complicațiile asociate transplantului urgent şi contribuind și la economisirea resurselor. Pentru a prezice evoluţia pacienţilor cu BW, cu hepatită cronică fulminantă și decompensată, Nazer și colab. și mai târziu, Dhawan și colab. au dezvoltat indici de prognostic care să fie utilizați la internare. Stabilirea diagnosticului de BW în contextul insuficienței hepatice fulminante este critică, pentru că terapia convențională nu are nicio contribuţie în acest caz, iar transplantul hepatic prompt este singura opțiune terapeutică salvatoare.*

<u>În concluzie:</u>

- **Având în vedere definiţia comparatorului, conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit.c):**
  "c) ***comparator*** *-* ***un medicament aferent unei DCI care se află în Lista*** *cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată****, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat,*** *după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volumrezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată", iar*
  în HG 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, sublista C, secțiunea C1, G23 Boala Wilson, este inclus un singur DCI: Penicillaminum**, concluzionăm că trientina reprezintă singura alternativă terapeutică pentru boala Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină (1/3 din pacienţii trataţi), fără comparator relevant în Listă;**
- De asemenea, luând în considerare lipsa studiilor prospective de evaluare a mortalității, faptul că speranța de viață în boala Wilson netratată tinde spre 40 de ani, iar în cazul instituirii precoce a tratamentului speranţa de viaţă este normală şi singurul segment populaţional cu o speranţă de viaţă critică îl reprezintă pacienţii cu boală Wilson fulminantă, pentru care transplantul hepatic este singura soluţie salvatoare, **putem afirma faptul că tratamentul cu trientină se adresează unei populaţii cu o speranță medie de supraviețuire mai mare de 24 de luni.**

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Pentru a evalua impactul tratamentului cu trietină asupra evoluției și supraviețuirii pacienților cu boala Wilson vom face referire la rezultatele studiului clinic CHELATE.

- **Tetraclorhidrat de trientină (TETA4) versus penicilamină pentru terapia de întreținere în boala Wilson (studiul CHELATE): un studiu de fază 3, randomizat, deschis, de non-inferioritate (8)**

CHELATE a fost un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, controlat activ, de non-inferioritate, realizat în 9 țări și 15 centre, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța tetraclorhidratului de trientină (TETA4) comparativ cu d-Penicilamina (d-p) la pacienții cu boala Wilson stabilă.
Cincizeci și trei de pacienți adulți cu boala Wilson stabilă clinic timp de peste un an, care au îndeplinit criteriile specifice de includere, respectiv valori serice ale cuprului non-ceruloplasminic (NCC), ale excreției urinare de cupru (UCE) pentru 24 de ore și teste ale funcției hepatice, au fost urmăriţi pe o perioadă de referință de 12 săptămâni, înainte de a fi randomizaţi în raport 1:1 fie la tetraclorhidrat de trientină, fie la d-Penicilamină, cu administrare de două ori pe zi.
Obiectivul principal al studiului a fost determinarea valorilor NCC seric, măsurat folosind metoda proprie a lui Orphalan, respectiv testul de speciaţie a cuprului la 24 de săptămâni după randomizare.
Un obiectiv secundar compus al eficacității l-a constituit determinarea valorilor NCC și UCE la 24 de ore.
Obiectivele secundare suplimentare au fost: scorul clinic Global Impression of Change (CGIC); nivelurile serice de cupru și ceruloplasmină; Scala unificată de evaluare a bolii lui Wilson (UWDRS); scorul Nazer modificat; evaluări cognitive și evaluări standard de siguranță.
Tetraclorhidratul de trientină a fost bine tolerat, iar în timpul tratamentului mai mulți pacienți au atins obiectivul final compozit prespecificat de NCC și excreția urinară de cupru (UCE) pentru 24 de ore în limitele țintei terapeutice, comparativ cu pacienții tratați cu d-Penicilamină, 50% versus 24%.
***Constatări**: 53 de pacienți au fost repartizați aleatoriu (27 în grupul penicilamină și 26 în grupul TETA4). La 24 de săptămâni, excreția urinară de cupru a fost mai mică cu TETA4 decât cu penicilamină [diferența medie 237,5 µg/24 h (99% CI: 115,6 - 359,4)]. La 48 de săptămâni, TETA4 nu a fost inferior penicilaminei în termeni de NCC, prin testul de speciație (diferența medie NCC -15,5 µg/L [95% CI: -34,5 – 3,6]). Excreția urinară de cupru la 48 de săptămâni a rămas în intervalul așteptat pentru pacienții tratați corespunzător, din ambele grupuri de studiu, iar diferența medie (124,8 µg/24 h [99% CI: 37,6 – 287,1]) nu a fost semnificativ diferită. Nu au existat modificări notabile nici în cazul valorilor Clinical Global Impression of Change sau la Unified Wilson Disease Rating Scale (evaluare neurologică) față de valoarea inițială (pre-randomizare) în săptămânile 24 și 48. Modificarea medie a cuprului total seric de la valoarea inițială la 24 de săptămâni a fost de 17,6 µg/L (99% CI: 9,5 – 44,7) cu penicilamină și -6,3 µg/L (-34,7 – 22,1) cu TETA4 și modificarea medie a ceruloplasminei totale serice de la momentul inițial până la 24 de săptămâni a fost de 1,8 mg/L (-19,2 la 22,8) cu penicilamină și -2,2 mg/L (-6,1 la 1,7) cu TETA4. Valorile enzimelor hepatice au fost similare la 24 de săptămâni și la 48 de săptămâni, cu excepția concentrației crescute de ALT la 48 de săptămâni pentru pacienții din grupul TETA4. Penicilamina a fost asociată cu trei evenimente adverse grave post-randomizare (leucopenie, colangiocarcinom și*

cancer hepatocelular); niciunul nu a fost raportat pentru TETA4. Cele mai frecvente evenimente adverse apărute în timpul tratamentului au fost durerea de cap pentru penicilamină (cinci [19%] din 27 de pacienți vs doi [8%] din 26) și durerea abdominală pentru TETA4 (unul [4%] vs patru [15%]); toate evenimentele adverse apărute la tratament s-au rezolvat și au fost ușoare până la moderate. Un pacient a dezvoltat o erupție cutanată cu TETA4 care s-a rezolvat la întreruperea terapiei.

Concluzii:

-Studiul CHELATE a confirmat că tetraclorhidratul de trientină nu este inferior față de d-Penicilamină și a îndeplinit obiectivul principal al valorilor serice ale cuprului non-ceruloplasminic (NCC), ca terapie de întreținere pentru pacienții cu boala Wilson, după șase luni de tratament.

-Tetraclorhidratul de trientină a fost bine tolerat, iar în timpul tratamentului mai mulți pacienți au atins obiectivul compozit prespecificat de NCC și excreția urinară de cupru (UCE) pentru 24 de ore în limitele țintei terapeutice, comparativ cu pacienții tratați cu d-Penicillamină, 50% versus 24%.

Astfel, pe baza datelor prezentate anterior, se poate afirma că trientina determină încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, Boala Wilson este o boală rară, cu o prevalență în Europa, estimată la aproximativ 6 cazuri/100.000 locuitori (0,6/10.000). Menționăm că acesta utilizează definiția europeană pentru boală rară, prevăzută in Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane, o boală rară 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.

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2022) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

905	Wilson disease	6.0 *P**	

Este notabil rezultatul studiului de mai jos, care a constatat în zona regiunii montane Rucăr din România, cea mai mare prevalență raportată și confirmată genetic la nivel mondial a bolii Wilson. Însă, în absența unor studii la nivel național putem estima pentru această patologie o prevalență națională asemănătoare cu cea europeană.

- **(7)Genotype–phenotype correlations in a mountain population community with high prevalence of Wilson's disease: genetic and clinical homogeneity. Cocos R, Sendroiu A, Schipor S et al. (2014). PLoS One 9. e98520.**

Pe baza numărului de pacienți cu boala Wilson și a nașterilor înregistrate între 1975–2012, s-a calculat prevalența bolii ca fiind de 1: 1130. Aceasta este cea mai mare prevalență raportată vreodată. Aceste familii sunt situate în Rucăr, într-o regiune montană cu o populație actuală estimată de 6200 de persoane, cu un posibil nivel ridicat de consanguinitate în trecut.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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 şi 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 indicaţie, 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 indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii 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 şi documentaţia aferentă	*15*
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator sau beneficiul este mai mic faţă de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	*0*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele member ale UE şi Marea Britanie	*25*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	*0*

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei 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 indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	*10*
TOTAL	***75***

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Trientinum, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C1,* G23 Boala Wilson.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenţia de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiţionată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Trientinum şi DC Cuprior pentru indicația: *„tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină”.*

Referințe bibliografice :

1. *RCP TRIENTINUM (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156531/anx_156531_ro.pdf)*
2. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease (https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00812-9/pdf#:~:text=Wilson's%20dis%2D%20ease%20is%20an,brain%20%5B1%2C2%5D.)*
3. *AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982852/en/cuprior-trientine-tetrachlorhydrate-de)*
4. *SMC ADVICE (https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trientine-tetrahydrochloride-cuprior-abb-smc2222/)*
5. *EPAR nr. EMEA/H/C/004005 - R/0018 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf)*
6. *An Transl Med 2021, Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8106045/)*
7. *https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098520*
8. *CHELATE clinical trial (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003876-29/DE)*
9. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20958917/*
10. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15742108/*
11. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8655222/*
12. *https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/78731/j.1749-6632.2009.05109.x.pdf&lang=en?sequence=1*
13. *https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198707233170405*
14. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264237/*
15. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3792921/*
16. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3595645/*
17. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001844/*
18. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154398/*

Raport finalizat la data de 26.10.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu