



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRIENTINUM

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

Data depunerii dosarului
Numărul dosarului

23.05.2024
16861

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TRIENTINUM

1.2. DC: Cufence 200 mg capsule

1.3. Cod ATC: A16AX12

1.4. Data eliberării APP: 25 Iulie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Univar Solutions BV Olanda

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrația	200 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă brună x 100 caps.

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. AR9205/23.05.2024, eliberat de către Ministerul Sănătății:

Denumire Comercială	Cufence 200 mg capsule
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12676,26lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	126,76 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

Indicația terapeutică

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

Doze

De obicei, doza inițială corespunde celei mai mici doze recomandate, iar doza trebuie ajustată ulterior, în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Doza recomandată este între 800-1 600 mg pe zi, în 2 până la 4 prize.

Dozele recomandate de Cufence sunt exprimate ca mg din baza de trientină (adică nu în mg din sarea de diclorhidrat de trientină).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există informații clinice suficiente privind Cufence pentru a stabili dacă există diferențe de răspuns între pacienții vârstnici și cei tineri. În general, selectarea dozei trebuie efectuată cu atenție, de obicei începând de la valorile inferioare ale intervalului de doze, conform recomandării pentru adulți, din cauza frecvenței mai mari a disfuncției hepatice, renale sau cardiace și altor boli asociate sau altor tratamente.

Insuficiență renală

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, doza recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală este aceeași ca pentru adulți.

Insuficiență hepatică

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, doza recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică este aceeași ca pentru adulți.

Pacienții care prezintă în principal simptome hepatice

Doza recomandată pentru pacienții care prezintă simptome hepatice este aceeași ca pentru adulți. Totuși, se recomandă monitorizarea pacienților care prezintă simptome hepatice la interval de două - trei săptămâni de la inițierea tratamentului cu Cufence.

Pacienții care prezintă în principal simptome neurologice

Dozele recomandate sunt aceleași ca pentru adulți. Totuși, creșterea dozei trebuie făcută cu moderație și atenție și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului, cum ar fi agravarea tremurului, deoarece pacienții ar putea fi expuși riscului de deteriorare neurologică la inițierea tratamentului. Se recomandă, de asemenea, monitorizarea pacienților care prezintă simptome neurologice la interval de două - trei săptămâni de la inițierea tratamentului cu Cufence până la optimizarea dozei .

Copii și adolescenți

Doza este mai mică decât cea pentru adulți și depinde de vârstă și de greutatea corporală. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic; la inițierea tratamentului s-au utilizat doze de 400 – 1.000 mg.

Copii cu vârsta < 5 ani

Siguranța și eficacitatea Cufence la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite cu apă.

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



Mecanism de acțiune

Trientina este un agent chelator de cupru, care îmbunătățește eliminarea sistemică a cuprului bivalent, prin formarea unui complex stabil, care este apoi eliminat ușor prin excreție urinară. Trientina este un chelator cu structură asemănătoare poliaminei și cuprul este chelat prin formarea unui complex stabil cu cei patru atomi de azot constituenți într-un inel planar. Prin urmare, acțiunea farmacodinamică a trientinei depinde de proprietatea sa chimică de chelare a cuprului și nu de interacțiunea sa cu receptorii, sistemele enzimatiche sau orice alt sistem biologic care ar putea să difere între specii. Trientina poate chela și cuprul din tractul intestinal și astfel poate inhiba absorbția cuprului.

PRECIZARE SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Gottlieb Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TRIENTINUM și DC Cufence 200 mg capsule pentru indicația terapeutică: „Cufence 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 nr. 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 și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Menționăm că la data de 24 Octombrie 2003, Comisia Europeană prin decizia EU/3/03/172 a acordat desemnarea orfană către Univar Limited, Regatul Unit pentru DCI diclorhidrat de trientină pentru tratamentul bolii Wilson. Ulterior, produsul a fost transferat către Univar BV, Olanda în luna Iulie 2013.

Desemnarea orfană reprezintă un statut special pentru un medicament utilizat pentru tratarea unei boli rare și este adoptată de Comitetul pentru Medicamente Orfane (COMP) al Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) și confirmată de Comisia Europeană (CE) înainte de acordarea autorizației de introducere pe piață.

Acest produs (comercializat sub denumirea de Cufence) a fost retras din Registrul comunitar al medicamentelor orfane în Iunie 2019, la cererea deținătorului autorizației de introducere pe piață, la momentul acordării autorizației de introducere pe piață.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Gottlieb Pharmaceuticals SRL, a solicitat acordarea celor 30 de puncte pentru criteriul 2 “ETM bazată pe cost-eficacitate”, conform notei prevăzute la tabelul nr. 7 din OMS nr.861/2014 actualizat:

„Notă :

1. **Pentru indicațiile** pentru care un medicament corespunzător unor 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 s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar **autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA***”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada faptului că **medicamentul cu DC Trientine Dihydrochloride capsules** a fost autorizat pentru tratamentul bolii Wilson pentru prima dată **în Marea Britanie în anul 1985**.

Prevederile legislative ale Ordinului OMS nr. 861/2014 actualizat fac referire la evaluarea medicamentelor cu RCP aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, respectiv cu **APP națională acordată în România, sau prin procedura centralizată de către Comisia Europeană**, prin Agenția Europeană a Medicamentului (EMA).

De asemenea, nota menționată anterior face referire la **APP acordată înainte de 2011 pentru medicamentul evaluat** și la rambursarea acestuia în UK și Germania. **Medicamentul evaluat este DC Cufence 200 mg capsule**, conform cererii de evaluare depusă de Gottlieb Pharmaceuticals SRL la dosar.

Așa cum am precizat anterior, medicamentul cu **DC Cufence 200 mg capsule a fost autorizat prin procedură centralizată și i-a fost de acordată autorizația de introducere pe piață la data de 25 Iulie 2019**, conform deciziei CE C(2019) 5732, **ulterior anului 2011** (așa cum este precizat și în RCP aprobat, Anexa 1, punctul 9: data primei autorizări: 25 Iulie 2019).

Prin urmare, întrucât **prima autorizație de introducere pe piață (APP) obținută înainte de 2011 a fost o APP națională acordată în Marea Britanie pentru medicamentul cu DC Trientine Dihydrochloride capsules**, iar **ulterior autorizația de introducere pe piața europeană prin procedură centralizată a fost acordată în anul 2019 pentru medicamentul cu DC Cufence 200 mg capsule**, nu se pot aplica prevederile notei amintite mai sus și respectiv, nu se pot acorda din oficiu cele 30 de puncte pe criteriul 2 din tabelul 7.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 04 Martie 2020 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul cu DC Cufence 200 mg capsule pentru „*tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”.

Comisia de Transparență a luat această decizie ținând cont de severitatea bolii Wilson, boală rară ce necesită tratament de chelatare pe tot parcursul vieții. Medicamentul acoperă nevoia de tratament a pacienților cu intoleranță la D-penicilamină, contribuind la îmbunătățirea semnificativă a sănătății.

Locul în strategia terapeutică: medicamentul cu DC Cufence 200 mg capsule este un **tratament de linia a doua**. Comisia de Transparență consideră că medicamentul cu DC Cufence nu asigură nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină.

NICE/SMC

Pe site-urile NICE și SMC nu sunt publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul Cufence 200 mg capsule, pentru indicația de la punctul 1.9.

Pe site-ul NHS este disponibil un ghid de tratament pentru boala Wilson, menționând că există trei tratamente principale autorizate pentru tratamentul acestei afecțiuni:

- D- penicilamină
- **trientina diclorhidrat**
- săruri de zinc

Tratamentul pentru această boală se bazează pe medicamentele enumerate mai sus care măresc excreția de cupru din organism în urină (chelatarea cuprului: D-Penicilamină și diclorhidrat de trientină) sau reduc absorbția cuprului la nivelul părții superioare a intestinului (săruri de zinc). Unii pacienți prezintă reacții adverse la penicilamină, ceea ce face ca aceștia să fie eligibili pentru tratamentul cu diclorhidrat de trientină. Sărurile de zinc pot fi o opțiune de tratament pentru pacienții care nu sunt simptomatici sau a căror boală s-a stabilizat după administrarea unui chelator.

Există două grupuri de pacienți cu boala Wilson cărora li se adresează terapia cu trientină diclorhidrat:

a) Pacienți nou diagnosticați, care necesită terapie de chelatare, dar la care penicilamina este contraindicată. În general, acești pacienți prezintă markeri clinici de boală, inclusiv supraîncărcare cu cupru și simptome ale bolii Wilson și, prin urmare, vor necesita terapie de chelatare.

b) Pacienții tratați cu penicilamină, dar considerați intoleranți la acest tratament, care necesită o opțiune de tratament de linia a doua (în acest caz, sărurile de zinc pot fi o opțiune de tratament pentru pacienții cu niveluri normalizate de cupru și care nu prezintă simptome).

În urma dovezilor în ceea ce privește beneficiile diclorhidratului de trientină pentru tratamentul bolii Wilson, NHS England a concluzionat că există suficiente dovezi pentru a permite utilizarea acestuia în cadrul resurselor NHS.

IQWIG/G-BA

Pe site-urile IQWIG și G-BA nu sunt publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul Cufence 200 mg capsule pentru indicația de la punctul 1.9.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Gottlieb Pharmaceuticals SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Cufence 200 mg capsule este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **10 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie** după cum urmează: Franța, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Boala Wilson (BW) cunoscută și sub denumirea de degenerescență hepatolenticulară, este o afecțiune genetică rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin dereglarea metabolismului cuprului având ca rezultat depunerea excesivă a acestuia în ficat, creier și alte organe. Este determinată de o mutație a genei ATP7B, situată pe cromozomul 13. Mutațiile conduc la funcționarea defectuoasă a proteinei ATP7B, care mediază în mod normal legarea moleculelor de cupru de apoceruloplasmina din hepatocite, formând ceruloplasmină, care poate transporta apoi cuprul legat. În plus, proteina ATP7B servește la transportul excesului de cupru din hepatocite în bilă pentru excreția ulterioară, permițând astfel eliminarea în siguranță a excesului de cupru. Astfel de sisteme de transport ale cuprului sunt necesare deoarece, deși cuprul este esențial pentru funcționarea celulară, cuprul liber este toxic și provoacă leziuni celulare. În BW, homeostazia cuprului este afectată astfel încât un exces mare de cupru se acumulează inițial în ficat. Când capacitatea de stocare a ficatului este în cele din urmă depășită, urmează necroza hepatocitelor și cuprul este eliberat și ulterior este stocat în creier și în alte organe și țesuturi.

Aportul alimentar normal și absorbția cuprului (1 până la 5 mg pe zi) depășesc necesarul metabolic de aproximativ 0,75 până la 0,9 mg pe zi. Homeostazia cuprului este menținută exclusiv prin excreția biliară. Prin urmare, dacă este depășită capacitatea de excreție, cuprul se acumulează progresiv în ficat și în alte țesuturi precum creier, rinichi și cornee, ducând la manifestările clinice ale BW.

Epidemiologie și factori de risc

Boala Wilson are o prevalență la nivel mondial estimată la aproximativ 1:30.000 de persoane. Această estimare poate varia în funcție de populație, Japonia/Asia având o prevalență mai mare în comparație cu o prevalență estimată în Europa de aproximativ 5,84 la 100.000 de persoane.

BW pot fi prezentă simptomatic la orice vârstă, dar în majoritatea cazurilor manifestările apar la vârste cuprinse între 5 și 35 de ani. Pacienții asimptomatici sunt depistați cel mai adesea prin screening-ul familial. Simptomele din momentul prezentării inițiale și cele care se dezvoltă ulterior sunt cel mai frecvent clasificate ca hepatice sau neurologice/neuropsihiatrice.

Netratată, boala Wilson este fatală. Acumularea de cupru în ficat duce în cele din urmă la dezvoltarea cirozei. Printre pacienții cu boală neurologică Wilson, boala poate progresa până când pacientul devine sever distonic, akinetic și mut. Progresia este de obicei treptată, dar poate apărea și o deteriorare bruscă. Majoritatea pacienților vor deceda din cauza bolilor hepatice (ciroză sau insuficiență hepatică acută), în timp ce restul decedează din cauza complicațiilor datorate bolii neurologice progresive.

Datele referitoare la speranța de viață **în rândul pacienților cu boala Wilson, netratați**, arată că în funcție de cât de repede progresează boala și de vârsta la debut, **pacienții pot trăi fără tratament până la 40 de ani**. Un studiu a constatat că supraviețuirea mediană după dezvoltarea simptomelor neurologice a fost de aproximativ cinci ani (Dening 1988). Pacienții care dezvoltă insuficiență hepatică acută din cauza BW au o rată de mortalitate de cel puțin 95% în absența unui transplant de ficat, decesul survenind în câteva zile până la săptămâni.

Prezentare clinică

Prezentarea clinică poate varia foarte mult. Simptomele din momentul prezentării inițiale și cele care se dezvoltă ulterior sunt cel mai frecvent clasificate ca hepatice/neurologice sau psihiatrice. Simptomele hepatice sunt manifestarea clinică inițială la aproximativ 40-50% dintre pacienții cu BW și pot preceda manifestările neurologice cu până la 10 ani. Majoritatea pacienților cu simptome neurologice prezintă un anumit grad de boală hepatică la prezentare. Simptomele disfuncției hepatice sunt foarte variabile, variind de la mărirea ficatului sau anomalii biochimice asimptomatice, până la ciroză evidentă sau insuficiență hepatică acută.

Manifestările neurologice sau neuropsihiatrice ale BW apar de obicei mai târziu decât manifestările hepatice, cel mai frecvent în a treia decadă de viață, dar pot fi prezente și în copilărie. Există o serie de simptome neurologice prezente inițial la 40-50% dintre pacienți. Acestea includ sindromul akinetic-rigid asemănător Parkinson, pseudoscleroza cu tremor, ataxie și sindromul distonic. Pot apărea și manifestări neuropsihiatrice. Acestea includ cel mai frecvent modificări ale personalității și tulburări de dispoziție, în special depresie, dar se pot manifesta și sub formă de impulsivitate, dezinhibiție, paranoia sau performanță școlară slabă.

Alte manifestări ale BW includ afectare oftalmologică, și anume prezența inelelor Kayser-Fleischer, care sunt cauzate de depunerea de cupru la nivelul corneei. Acestea sunt prezente la 95% dintre pacienții cu simptome neurologice și la peste 50% dintre cei fără simptome neurologice.

Diagnostic

Diagnosticul bolii Wilson se bazează pe o combinație de teste clinice, biochimice și genetice. Testarea genetică este fezabilă, dar în prezent are o utilizare limitată, deoarece apar multe mutații, o parte din acestea nefiind detectabile. Screening-ul în familie al pacienților cu boala Wilson este o metodă adecvată pentru diagnosticul precoce, șansa ca un frate să fie homozigot și să dezvolte boala clinică este de aproximativ 25%.

Conform ghidurilor de practică clinică EASL din Uniunea Europeană (EASL 2012), monitorizarea de rutină (prin care se evaluează parametrii precum cuprul seric, ceruloplasmina, enzimele hepatice, valoarea INR, hemoleucograma completă, analiza urinei, precum și examinările fizice și neurologice) trebuie efectuată în mod regulat, cel puțin de două ori pe an.

Management

Boala Wilson este o afecțiune rară pentru care există disponibile opțiuni limitate de tratament. Dacă este lăsată netratată, aceasta poate fi fatală.

Tratamentul pacienților cu boala Wilson include terapia medicamentoasă, managementul dietei și transplantul de ficat. Controlul alimentar al aportului de cupru nu este suficient în cazul majorității pacienților și prin urmare, sunt necesare tratamente medicamentoase. Boala poate fi gestionată cu succes prin intervenție farmacologică.

Agenții de chelatare (D-penicilamină sau trientină) sunt recomandați pentru a fi utilizați ca tratament de primă linie al pacienților simptomatici atât de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD), cât și de către Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL). Pacienții cu boala Wilson care primesc un tratament adecvat și în timp util cu terapie de chelatare prezintă un prognostic bun pentru supraviețuire. Respectând tratamentul, funcția hepatică poate rămâne stabilă fără progresia bolii hepatice. Tratamentul se administrează pe toată durata vieții și are ca scop îndepărtarea excesului de cupru acumulat și prevenirea acumulării acestuia. Terapia nu trebuie întreruptă, decât dacă se efectuează transplant hepatic.

Agenții de chelatare ai cuprului aprobați în prezent sunt D-penicilamină și trientina. Datorită eficacității sale mai bune, D-penicilamina este de obicei prima alegere de tratament pentru pacienții cu BW. Cu toate acestea, aproximativ 20 până la 30% dintre pacienții cu BW care utilizează D-penicilamină vor prezenta reacții adverse în primele 1-3 săptămâni de tratament, lucru care adesea conduce la întreruperea tratamentului. Utilizarea pe termen lung a D-penicilaminei prezintă riscuri suplimentare de apariție a reacțiilor adverse. În conformitate cu ghidurile de practică clinică EASL și a altor referințe din literatură, trientina poate fi mai bine tolerată decât D-penicilamina.

Sărurile de zinc sunt de asemenea utilizate pentru tratamentul BW. Sărurile de zinc nu sunt de obicei recomandate pentru terapia inițială a pacienților simptomatici din cauza debutului lent al acțiunii, dar pot fi utilizate ca monoterapie la pacienții asimptomatici sau pentru terapia de întreținere atunci când nivelurile de cupru sunt sub pragurile toxice și pacienții sunt stabili clinic.

Terapia farmacologică rămâne tratamentul de bază în BW, deși eficacitatea sa poate scădea în stadiile mai avansate de boală. Dacă pacienții prezintă deja ciroză decompensată, aceștia pot fi tratați intensiv cu agenți chelatori, dar dacă nu răspund la această abordare este necesar transplantul de ficat. Alți agenți (de exemplu, tetratiomolibdat și dimercaprol) sunt menționați în ghidurile clinice, dar aceștia sunt (încă) produse experimentale.

Pentru pacienții care dezvoltă insuficiență hepatică acută, transplantul hepatic este singura opțiune de supraviețuire, cu rate de supraviețuire raportate de până la 59-76% la 5-10 ani și cu rezultate mai slabe observate la acei pacienți cu simptome neurologice sau neuropsihiatrice. Transplantul de ficat a fost de asemenea efectuat la pacienții cu boală neurologică severă, cu toate acestea, utilizarea sa ca tratament primar nu este recomandată.

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.

Așa cum reiese din datele prezentate anterior, boala are o evoluție progresivă cu simptome hepatice care pot preceda manifestările neurologice cu până la 10 ani. În funcție de cât de repede progresează boala și de vârsta la debutul bolii, **pacienții pot trăi până la 40 de ani fără tratament.** Un studiu a constatat că supraviețuirea mediană după dezvoltarea simptomelor neurologice a fost de aproximativ cinci ani în rândul pacienților cu boala Wilson, netratați. În cele din urmă, totuși, BW netratată este întotdeauna fatală. În schimb, diagnosticul precoce și tratamentul prompt pot permite pacienților cu BW o durată de viață normală; cu toate acestea, este important ca boala să fie diagnosticată înainte de apariția simptomelor grave.

Astfel, **putem afirma faptul că tratamentul cu trientină se adresează unei populații cu o speranță medie de supraviețuire mai mare de 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/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

Conform datelor obținute în studiul UNV-TRI-002, trientina a avut un efect benefic la majoritatea pacienților cu forme hepatice și neurologice ale bolii. Studiul clinic UNV-TRI-002 este un studiu de fază IV, multicentric, observațional, retrospectiv, ce a analizat datele pacienților cu BW. De asemenea a fost efectuată o analiză prospectivă a pacienților incluși în studiul retrospectiv într-unul dintre centre. În analiza retrospectivă, 77 de pacienți cu BW au fost observați



pentru o durată maximă de 48 de luni în timpul tratamentului cu trientină. Obiectivul a fost de a evalua rezultatele pe termen lung ale tratamentului cu trientină la pacienții cu BW după întreruperea tratamentului cu D-penicilamină. Nu a fost definit niciun obiectiv primar, dar a fost aplicat un scor de evaluare de 5 puncte pentru a evalua rezultatele neurologice și hepatice (clasificate ca neschimbate; îmbunătățite, dar nu normale; îmbunătățite la nivel normal; asimptomatice pe durata terapiei sau înrăutățite).

Vârsta medie a pacienților a fost de 35,6 ani; 59,7% au fost femei și 40,3 % au fost bărbați. Dintre cei 77 de pacienți incluși, 16 pacienți (20,8%) aveau vârsta sub 18 ani. Toți pacienții au primit diclorhidrat de trientină 300 mg capsule (echivalent cu trientină 200 mg bază).

Evoluția clinică a simptomelor hepatice

Sub tratamentul cu diclorhidrat de trientină, simptomele hepatice s-au normalizat la 17 pacienți (22,1%) și s-au îmbunătățit fără a se normaliza la 21 de pacienți (27,3%). Starea hepatică s-a îmbunătățit la 38 de pacienți (49,4%), 27 de pacienți (35,1%) au fost asimptomatici, 8 pacienți (10,4%) au avut simptome neschimbate și 4 pacienți (5,2%) au prezentat o agravare a simptomelor.

Este de remarcat faptul că 65% dintre pacienți au avut aceste rezultate la 24 de luni și 45% la 4 ani.

Evoluția clinică al simptomelor neurologice

Simptomele neurologice s-au normalizat la 2 pacienți (2,6%) și s-au îmbunătățit fără a se normaliza la 9 pacienți (11,7%).

Starea neurologică s-a îmbunătățit la un total de 11 pacienți (14,3%), 36 de pacienți (46,8%) au fost asimptomatici, 28 de pacienți (36,4%) au avut simptome neschimbate și 2 pacienți (2,6%) au prezentat o agravare a simptomelor. Rezultatele neurologice au fost similare după 6, 12, 24, 36 și 48 de luni de tratament.

Este de remarcat faptul că 65% dintre pacienți au avut aceste rezultate la 24 de luni și 45% la 4 ani.

Studiul prospectiv a avut drept obiective evaluarea următorilor parametrii:

- evoluția simptomelor hepatice și cea a simptomelor neurologice;
- proporția de pacienți cu boala Wilson stabilă după 12 luni de tratament cu diclorhidrat de trientină;
- calitatea vieții;
- parametrii serici și urinari ai metabolismului cuprului.

Dintre cei 51 de pacienți tratați cu diclorhidrat de trientină, 50 (98%) au fost considerați respondenți. Răspunsul hepatic inadecvat a fost definit în special prin progresia către transplant de ficat, o creștere mai mare de două ori față de nivelul de referință a cel puțin două dintre următoarele trei enzime: AST, ALT, GGT și creșterea excreției urinare de cupru/24 de ore.

Niciun pacient nu a avut un răspuns hepatic inadecvat la momentul inițial și după 6 luni de urmărire; 1 pacient a avut un răspuns hepatic inadecvat după 12 luni (creștere a valorilor a cel puțin 2 din 3 enzime hepatice și excreție urinară de cupru).

Boala hepatică stabilă a fost observată la 96,1% dintre pacienți la 6 luni și la 98% dintre pacienți la 12 luni. Niciunul dintre pacienții urmăriți nu a primit transplant de ficat în timpul studiului.

Boala neurologică a fost stabilă la toți pacienții după 6 luni și la 98% dintre pacienți după 12 luni de urmărire.

Un pacient (2%) a avut un răspuns neurologic inadecvat între momentul includerii în studiu și sfârșitul perioadei de urmărire de 12 luni.

Starea neurologică a 31 de pacienți (60,8%) a rămas neschimbată după 6 luni de urmărire, precum și cea a 24 de pacienți (47,1%) după 12 luni de urmărire; 19 pacienți (37,3%) au fost asimptomatici după 6 luni și 24 pacienți (47,1%) după 12 luni.

Astfel, conform datelor prezentate anterior, putem afirma ca tratamentul cu diclorhidrat de trientină 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 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 boli rare, acestea fiind boli care afectează o mică parte a populației, nu 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 (lista bolilor rare, noiembrie 2023, raport întocmit de orphanet: [Prevalence of rare diseases by alphabetical list.pdf \(orpha.net\)](#)).

ORPHACode	Disease or Subtype of disease	Classification Level	Estimated prevalence/incidence (/100,000)	Number of published cases or families
905	Wilson disease	Disorder	6.0 P*	

Simbolul * indică date europene. P indică date de prevalență

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Cufence 200 mg capsule, doza recomandată este între 800 -1 600 mg pe zi, în 2 până la 4 prize.



Costul anual al terapiei cu DC Cufence 200 mg capsule pentru doza de 800 mg/zi= 4 x 126,76 lei (preț/ UT) x 365 zile= 185.069,6 lei.

Costul anual al terapiei cu DC Cufence 200 mg capsule pentru doza de 1600 mg/zi= 8 x 126,76 lei (preț/ UT) x 365 zile= 370.139,2 lei.

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

Criteria 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 <u>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</u>	15
2.6. 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) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care <u>nu s-a emis raport de evaluare</u>	0
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)	
3.2. 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 compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
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	10

<i>cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</i>	
Total	70

5. CONCLUZII

- Boala Wilson este o afecțiune genetică rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin dereglarea metabolismului cuprului având ca rezultat depunerea excesivă a acestuia în ficat, creier și alte organe.

- BW pot fi prezentă simptomatic la orice vârstă, dar în majoritatea cazurilor manifestările apar la vârste cuprinse între 5 și 35 de ani. Pacienții asimptomatici sunt depistați cel mai adesea prin screening-ul familial. Simptomele din momentul prezentării inițiale și cele care se dezvoltă ulterior sunt cel mai frecvent clasificate ca hepatice sau neurologice/neuropsihiatrice.

- Netratată, boala Wilson este fatală.

- Tratamentul pacienților cu boala Wilson include terapia medicamentoasă, managementul dietei și transplantul de ficat.

- Terapia farmacologică rămâne tratamentul de bază în BW, deși eficacitatea sa poate scădea în stadiile mai avansate de boală.

- Agenții de chelatare (D-penicilamină sau trientină) sunt recomandați pentru a fi utilizați ca tratament de primă linie al pacienților simptomatici atât de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD), cât și de către Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL).

- Administrarea tratamentului pe tot parcursul vieții face posibilă o speranță de viață normală și o îmbunătățire semnificativă a leziunilor hepatice și a manifestărilor neurologice.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TRIENTINUM și DC Cufence 200 mg capsule, pentru indicația „Cufence este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată 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, 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.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TRIENTINUM** și **DC Cufence 200 mg capsule** pentru indicația: „*Cufence este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”.

Referințe bibliografice :

1. [RCP Cufence Cufence, INN-Trientine dihydrochloride \(europa.eu\)](#)
2. [HAS *has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18086_CUFENCE_PIC_INS_Avisdef_CT18086.pdf*](#)
3. [NHS *Trientine-for-Wilson-disease-all-ages-1.pdf \(england.nhs.uk\)*](#)
4. [EPAR *Cufence, INN-Trientine dihydrochloride \(europa.eu\)*](#)
5. [Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action - PMC \(nih.gov\)](#)
6. [Prevalence of rare diseases by alphabetical list.pdf \(orpha.net\)](#)
7. [Decizia CE *dec_145304_ro.pdf \(europa.eu\)*](#)

Raport finalizat în data de: 04.10.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu