



Addendum

Post-contestație la Raportul de Evaluare pentru care a fost emisă decizia Președintelui ANMDMR de includere condiționată nr. 1129/04.10.2024

Dosar nr. 16861/23.05.2024

DCI: TRIENTINUM

DC: Cufence 200 mg capsule

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

Comisia pentru soluționarea contestațiilor a admis contestația susținută în data de 20.11.2024, depusă de compania Gottlieb Pharmaceuticals SRL, membrii Comisiei pentru soluționarea contestațiilor fiind de acord ca în condițiile în care compania va depune dovada că DCI Trientinum se află în ghidurile terapeutice GB-A pentru tratamentul bolii Wilson, acest lucru va permite SETS punctarea suplimentară a criteriului 2.4 din tabelul nr.7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.



Compania 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*”.

În urma finalizării evaluării a fost emisă decizia Președintelui ANMDMR nr. 1129/04.10.2024 de includere condiționată în Listă (punctaj 70).

Decizia a fost contestată de solicitant motivând că nu au fost acordate 15 puncte pentru criteriul 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** din tabelul nr.7 din O.M.S. 861/2014 actualizat. Odată cu contestația, solicitantul a depus și scrisoarea de răspuns a Comitetului Federal Mixt (Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA) prin care se demonstrează că G-BA nu consideră necesară evaluarea beneficiului terapeutic, trientina diclorhidrat fiind o substanță activă cunoscută.

În urma Ședinței Comisiei pentru soluționarea contestațiilor susținută în data de 20.11.2024, Comisia a fost de acord ca în condițiile în care compania va depune dovezile că DCI Trientinum se află în ghidurile terapeutice GB-A pentru tratamentul bolii Wilson, acest lucru va permite SETS punctarea suplimentară a criteriului 2.4 din tabelul nr.7, deoarece astfel sunt îndeplinite toate criteriile prevăzute la acest punct.

Solicitantul a depus ghidul german de tratament pentru boala Wilson, unde se menționează că există trei tratamente principale aprobate și recomandate pentru tratamentul acestei afecțiuni: D- penicilamină, **trientina diclorhidrat**, săruri de zinc (acetat, sulfat).

Prin urmare, raportul de evaluare întocmit de Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate 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*” este completat cu acordarea punctajului aferent criteriului 2.4 din tabelul nr.7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

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

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

Solicitantul a depus dovada că în ceea ce privește medicamentul Cufence, G-BA nu consideră necesară evaluarea beneficiului terapeutic, trientina diclorhidrat fiind o substanță activă cunoscută.

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) (<https://dgn.org/leitlinie/morbus-wilson>).

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

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 induse de boala neurologică progresivă.

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 parametri 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 nemodificate 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 a 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 nemodificate 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 parametri:

- 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;
- parametri 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 că 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 \(orpha.net\)](http://www.orpha.net/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)).

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

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	15



<u>evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă</u>	
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, <u>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</u>	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)	
3.2. 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/incetinirea 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	85

CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 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 **incluere 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, 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.



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

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”.

Raport finalizat în data de: 19.12.2024

Comisia pentru soluționarea contestațiilor