

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CUPRIOR (TRIENTINA)

Tratamento da doença de Wilson em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos, sintomáticos e intolerantes à terapêutica com D-penicilamina.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

XX/XX/2020

Cuprior (Trientina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/04/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Trientina

Nome do medicamento: Cuprior

Apresentação: 72 comprimidos, doseados a 150 mg, N^o Registo: 5759816.

Titular da AIM: Gmp-orphan SA

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Cuprior (Trientina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“Tratamento da doença de Wilson em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos, sintomáticos e intolerantes à terapêutica com D-penicilamina”*

Este medicamento foi aprovado a 25/07/2019 com a base legal de híbrido, com referência ao medicamento contendo 300 mg de trientina (na forma de dicloridrato), em cápsula (diferente sal, uma vez que a formulação de Cuprior tem trientina na forma de tetracloridrato), apresentando a sua avaliação algumas particularidades.

Dada a base legal do pedido de AIM (pedido híbrido, nos termos da legislação em vigor), a avaliação realizada pelo CHMP foi baseada no estudo de biodisponibilidade comparativa entre o medicamento em estudo (Cuprior, na forma de tetracloridrato) e o medicamento de referência na forma de dicloridrato utilizado em Portugal através de AUEs que são concedidas aos hospitais do SNS. De acordo com o EPAR disponível na página da EMA, este estudo demonstrou a bioequivalência entre os dois medicamentos, quando aplicado o fator de conversão/equivalência entre 0,6 mg de trientina base proveniente de formulação tetracloridratada com 1 mg de trientina base proveniente de formulação dicloridratada (que decorre da maior biodisponibilidade da formulação do Cuprior).

Face ao comparador dicloridrato de trientina o medicamento Cuprior foi considerado equivalente quando aplicado o fator de conversão/equivalência.

Cuprior (Trientina)

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Tratamento da doença de Wilson em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos, sintomáticos e intolerantes à terapêutica com D-penicilamina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: O custo de tratamento com Cuprior é inferior ao custo de tratamento com a alternativa comparadora.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) é devida a uma anormalidade genética herdada de maneira autossómica recessiva que leva ao comprometimento do transporte celular de cobre. Excreção biliar reduzida leva ao acúmulo de cobre, inicialmente no fígado e depois em outros tecidos, particularmente no cérebro. A deposição de cobre no tecido causa uma infinidade de sinais e sintomas que refletem comprometimento hepático, neurológico, hematológico e renal. A incorporação de cobre na ceruloplasmina também é prejudicada. Com o tempo, o fígado é progressivamente danificado e, eventualmente, torna-se cirrótico. A taxa em que isso ocorre varia entre os doentes. Cerca de 5% dos doentes desenvolve uma insuficiência hepática aguda, na maioria das vezes em situação de fibrose avançada do fígado. Além disso, os pacientes podem desenvolver complicações neurológicas, que podem ser graves.

As manifestações clínicas da doença de Wilson são predominantemente hepáticas, neurológicas e psiquiátricas, com muitos pacientes apresentando uma combinação de sintomas. A hemólise é também um achado comum em pacientes com insuficiência hepática aguda devido à doença de Wilson, mas às vezes pode ocorrer episodicamente independente da insuficiência hepática.

Os pacientes podem apresentar uma ampla variedade de sintomas (especialmente aqueles com sintomas neurológicos). Mesmo dentro de uma determinada família, os pacientes geralmente apresentam sintomas diferentes. Existe uma grande variabilidade nas taxas relatadas das diferentes manifestações clínicas observadas no momento da apresentação:

- Doença do fígado: 18 a 84 por cento dos pacientes;
- Sintomas neurológicos: 18 a 73 por cento dos pacientes;

Cuprior (Trientina)

- Sintomas psiquiátricos: 10 a 100 por cento dos pacientes.

Os doentes apresentam mais frequentemente doença hepática (que pode variar desde elevações assintomáticas nas concentrações séricas de aminotransferase ou bilirrubina até insuficiência hepática fulminante a hepatite crônica) ou com doença neuropsiquiátrica.

O prognóstico em pacientes com doença de Wilson é excelente, exceto naqueles com doença avançada e naqueles que apresentam insuficiência hepática rapidamente progressiva e hemólise. As anormalidades neurológicas, psiquiátricas e hepáticas melhoram gradualmente com o tratamento, e os resultados dos testes bioquímicos hepáticos geralmente retornam ao normal. Se os pacientes estão em risco aumentado de carcinoma hepatocelular, não está claro. É assim importante o correto diagnóstico e tratamento atempado e adequado, para o sucesso dos resultados.

A doença de Wilson é encontrada em todo o mundo, com uma prevalência estimada de 1 caso por 30.000 nascidos vivos na maioria das populações, embora dados de rastreamento populacional por sequenciamento molecular no Reino Unido sugiram uma prevalência potencialmente maior, talvez tão frequente quanto 1 caso em 7021. Assumindo uma prevalência de 1 em 10.000 a 30.000, aproximadamente uma pessoa em 90 carrega uma cópia anormal do gene ATP7B. No entanto, em algumas populações isoladas, a prevalência é muito maior. Uma das maiores prevalências relatadas foi de uma pequena aldeia na ilha de Creta, onde a doença de Wilson foi diagnosticada em 1 em 15 partos. O aumento da prevalência foi provavelmente devido a altas taxas de consanguinidade na área isolada. Além disso, um estudo usando dados de uma grande coorte francesa descobriu que aproximadamente uma pessoa em 31 é portadora heterozigótica, e isso corresponde a uma prevalência de doença esperada de um caso em 1.000 nascidos vivos. A discrepância entre a frequência da portadora heterozigótica e a prevalência observada da doença de Wilson sugere penetrância incompleta, mas é necessário um estudo mais aprofundado das mutações específicas da doença.

Alguns estudos sugerem que homens e mulheres são igualmente afetados pela doença de Wilson, embora as mulheres sejam mais propensas que os homens a desenvolver insuficiência hepática aguda devido à doença de Wilson. No entanto, um grande estudo de registro de 627 pacientes com doença de Wilson descobriu que houve uma leve predominância do sexo masculino (52%). No momento do diagnóstico, entre os pacientes que eram sintomáticos, os homens eram mais propensos do que as mulheres a ter doença neuropsiquiátrica (75 versus 58%) e eram menos propensos a ter doença hepática (25 versus 41%).

Cuprior (Trientina)

Não existem dados sobre a incidência e ou prevalência real da doença em Portugal.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A trientina é um agente quelante do cobre cujo principal mecanismo de ação é eliminar o cobre absorvido do organismo mediante a formação de um complexo estável que é então eliminado através da excreção urinária. A trientina pode também quelar cobre no trato intestinal e, assim, inibir a absorção do cobre.

A absorção de trientina após administração oral é baixa e variável em doentes com doença de Wilson. O perfil farmacocinético do Cuprior foi avaliado após uma dose oral única de 450 mg, 600 mg e 750 mg de trientina em indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino. Os níveis plasmáticos de trientina aumentaram rapidamente após a administração, com o nível máximo mediano alcançado após 1,25 a 2 horas. A concentração plasmática de trientina diminuiu então de forma multifásica, rapidamente de início, seguida de uma fase de eliminação mais lenta. Os perfis farmacocinéticos globais foram semelhantes em homens e mulheres, embora os homens apresentassem níveis mais elevados de trientina.

A trientina é acetilada em dois metabolitos principais, N(1)-acetiltrietilenotetramina (MAT) e N(1),N(10)-diacetiltrietilenotetramina (DAT). O MAT pode também contribuir para a atividade clínica global do Cuprior, porém ainda está por determinar a extensão do efeito do MAT para o efeito global do Cuprior nos níveis de cobre.

A trientina e os seus metabolitos são rapidamente excretados na urina, embora ainda possam ser detetados níveis baixos de trientina no plasma após 20 horas. A trientina não absorvida é eliminada através da excreção fecal.

Exposições plasmáticas em seres humanos têm demonstrado uma relação linear com doses orais de trientina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A tabela 1 mostra a subpopulação e os comparadores selecionados para avaliação de tetracloridrato de trientina.

Cuprior (Trientina)

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Tratamento da doença de Wilson em doentes com idade \geq 5 anos - Sintomáticos	Tetracloridrato de trientina	<ul style="list-style-type: none">Dicloridrato de trientina

4. Avaliação económica

Na avaliação económica, os resultados associados à introdução do medicamento Cuprior no arsenal terapêutico, sobretudo os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

Foi realizada uma Análise de Minimização de Custos.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. Conclusões

Concluiu-se que o medicamento Cuprior (Trientina) na indicação “Tratamento da doença de Wilson em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 5 anos, sintomáticos e intolerantes à terapêutica com D-penicilamina” apresenta equivalência terapêutica face ao comparador dicloridrato de trientina quando aplicado o fator de conversão/equivalência entre 0,6 mg de trientina base proveniente de formulação tetracloridratada com 1 mg de trientina base proveniente de formulação dicloridratada (que decorre da maior biodisponibilidade da formulação do Cuprior).

6. Referências bibliográficas

(1) European public assessment report (EPAR) do medicamento Cuprior.