

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/53/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trientina dihidrocloruro (Cufence®) en la enfermedad de Wilson

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva consistente en una alteración del metabolismo del cobre y su acumulación patológica en diversos tejidos, principalmente en hígado y cerebro (1). Se debe a mutaciones en el gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13. Actualmente se conocen más de 900 mutaciones causantes de la enfermedad (2). Dichas mutaciones conllevan una disfunción de la proteína ATP7B, que en condiciones normales regula tanto la unión del cobre a su principal proteína transportadora (la ceruloplasmina), como la excreción del exceso de cobre del organismo por vía biliar. El cobre es un elemento esencial que regula diversas funciones celulares, pero en su forma libre resulta tóxico para el organismo. La ingesta diaria de cobre (de 1 a 5 mg/día) excede la necesidad metabólica del organismo (0,75-0,9 mg/día). El exceso de cobre se elimina exclusivamente por vía biliar (3).

La enfermedad se puede presentar de forma muy heterogénea, y en cualquier edad, aunque la mayoría de debuts se producen entre los 5 y 35 años. Suele iniciarse con alteraciones hepáticas, que pueden ir desde anomalías asintomáticas de parámetros de laboratorio hasta cirrosis establecida y cualquiera de sus complicaciones. Puede presentarse también en forma de hepatitis fulminante, frecuentemente asociado a anemia hemolítica Coombs negativa, y que requiere trasplante hepático urgente (4). Los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad pueden aparecer concomitantemente a la sintomatología hepática, aunque con más frecuencia aparecen en edades más tardías. Los síntomas neurológicos son variados (síndromes acinéticos similares al Parkinson, pseudoesclerosis con predominio de temblor, dificultades en el habla y deglución, ataxia y distonías) así como los psiquiátricos (cambios de personalidad, psicosis, impulsividad, labilidad emocional y depresión) (5).

La prevalencia en España en el año 2015 se estima en 1,64 casos/100.000 habitantes (6).

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson se basa en la combinación de pruebas clínicas, bioquímicas y genéticas. Típicamente, la combinación de niveles disminuidos de ceruloplasmina en sangre (<0,1 g/L) y la presencia de anillos de Kayser-Fleischer oculares eran indicativos de la enfermedad. No obstante, no existe ningún parámetro patognomónico, por lo que un comité de expertos propuso en 2001 un sistema de puntuación basado en pruebas de laboratorio y signos clínicos (7) (Leipzig score), con buena

precisión diagnóstica y recomendado por las guías internacionales (4).

El pronóstico de la enfermedad de Wilson sin el tratamiento adecuado puede ser fatal. No obstante, con la administración crónica de tratamientos (quelantes de cobre, inhibidores de la absorción del cobre y en algunos casos el trasplante hepático) se alcanza una supervivencia cercana a la de la población general en pacientes adherentes (8).

El objetivo del tratamiento es conseguir un balance negativo del metabolismo del cobre, normalizar la función hepática a largo plazo, y mejorar o prevenir el desarrollo de la sintomatología neuropsiquiátrica.

Terapia actual: comparadores y variables resultado

El tratamiento de primera línea en pacientes sintomáticos suele ser D-penicilamina, un quelante del cobre. La trientina suele utilizarse en aquellos pacientes que no toleran la D-penicilamina o presentan contraindicaciones para su inicio, aunque también se ha utilizado en primera línea. Actualmente, en segunda línea en pacientes que no toleren D-penicilamina, se encuentran autorizadas por la EMA dos presentaciones de trientina: trientina dihidrocloruro (Cufence®) y trientina tetrahidrocloruro (Cuprior®).

Otra opción terapéutica son las sales de zinc, que reducen la absorción del cobre a nivel intestinal por lo que pueden utilizarse en monoterapia tanto en primera como en segunda línea o como combinación con D-penicilamina o con alguna de las presentaciones de trientina (9), especialmente en fases iniciales del tratamiento. No obstante, el uso de zinc no se recomienda de manera general como terapia inicial en pacientes sintomáticos por su lento inicio de acción (21) y su uso suele estar indicado en pacientes presintomáticos detectados por cribado familiar. En cualquier caso, el tratamiento farmacológico, con quelantes o con zinc, tiene que ser de por vida a no ser que se realice trasplante hepático (4).

La monitorización pretende evaluar la respuesta adecuada al tratamiento y la cumplimentación terapéutica. Generalmente requiere la determinación seriada de pruebas de función hepática e INR, junto a cupruria y/o zincuria de 24 horas, y cobre y ceruloplasmina en suero para la determinación indirecta del cobre libre en sangre. También es fundamental la monitorización clínica de la sintomatología hepática y neuropsiquiátrica. En el caso de sintomatología neurológica es también necesaria en muchos casos la monitorización y tratamiento de fisioterapia y logopedia.

Los estudios en los que se basan las autorizaciones de comercialización de las dos formulaciones de trientina han tenido como objetivo principal de eficacia la valoración de la mejoría de la sintomatología hepática y neurológica, así como el metabolismo del cobre medido mediante la cupruria en orina de 24h.

TRIENTINA DIHIDROCLORURO (CUFENCE®)

Trientina dihidrocloruro (2HCl) (Cufence®) es un quelante selectivo del cobre. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores que no toleran el tratamiento con D-penicilamina. Se presenta en cápsulas duras de administración oral. Cada cápsula contiene 300 mg de trientina 2HCl equivalente a 200 mg de trientina base. La dosis recomendada está comprendida entre 800 mg y 1600 mg (entre 4 y 8 cápsulas) al día, administradas de 2 a 4 dosis fraccionadas. Asimismo, la dosis en pacientes pediátricos es menor que en los adultos y depende de la edad, el peso corporal y la respuesta clínica. Se han usado entre 400 y máximo de 1000 mg (entre 2 y 5 cápsulas) al inicio del tratamiento. Es importante administrar el medicamento una hora antes o dos horas después de las comidas porque los alimentos inhiben la absorción de trientina hasta en un 45%.

El 25 de julio de 2019, trientina 2HCl fue autorizado por la EMA mediante procedimiento centralizado, pero está comercializada en el Reino Unido desde 1985 (Univar Solutions). Al existir amplia experiencia en su uso, las autorizaciones de este medicamento y de otras sales de trientina, como la trientina tetrahidrocloruro (4HCl) (Cuprior®), se han basado en estudios retrospectivos y revisiones de la literatura, junto con estudios de farmacocinética y bioequivalencia (10–13).

Farmacología

Trientina 2HCl (Cufence®) es un quelante del cobre que mejora la eliminación sistémica del cobre divalente al formar un complejo estable que es fácilmente excretado por los riñones. La trientina también podría quelar el cobre intestinal, inhibiendo así su absorción.

Eficacia

La autorización de Trientina 2HCl se basa en una revisión de la literatura y en un estudio multicéntrico ambispectivo,

- Estudio ambispectivo (UNV-TRI-002)

El solicitante realizó un estudio multicéntrico, ambispectivo, observacional sin grupo comparador en pacientes con enfermedad de Wilson tratados con trientina 2HCl en segunda línea después de haber recibido D-penicilamina. Todos los pacientes recibieron tratamiento con trientina 300 mg en cápsulas disponibles comercialmente (Univar Solutions). La pauta posológica

administrada se individualizó en función de las características de los pacientes, sus signos y síntomas y sus niveles de cobre.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Evaluar el metabolismo del cobre (excreción urinaria de cobre en 24h, ceruloplasmina sérica y cobre sérico), y la respuesta clínica desde el punto de vista de la enfermedad neurológica y la enfermedad hepática.
2. Evaluar la seguridad de la trientina 2HCl a partir de los acontecimientos adversos notificados, incluyendo aquellos que obligaron a suspender el tratamiento.
3. Determinar la duración del tratamiento de segunda línea con trientina 2HCl, definido como el tiempo hasta suspensión del tratamiento por acontecimientos adversos o respuesta inadecuada.

El tamaño muestral estimado al inicio del estudio fue de 90 pacientes. El número de pacientes se estimó a partir de aproximaciones basadas en el número de pacientes elegibles en los países participantes del estudio. No obstante, finalmente sólo se incluyeron 81 y se obtuvieron datos de 77. Cuatro pacientes fueron excluidos de la población por intención de tratar porque, de acuerdo con la información de su historia clínica, no habían recibido trientina de Univar Solutions al inicio del tratamiento. Los datos fueron recogidos entre julio de 2016 y abril de 2017. Una parte de estos pacientes participaron en la parte prospectiva del estudio (N=52), que se llevó a cabo en un único centro. Se dispone de datos de 51 de estos pacientes.

No se estableció una variable principal para el estudio y, debido a la baja incidencia de la enfermedad, no se pudo obtener el poder estadístico adecuado, por lo que solo se realizó un análisis descriptivo de las medidas de seguridad y eficacia y los cambios se compararon con los valores de referencia.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener una edad comprendida entre 1 y 90 años, presentar un diagnóstico médico de enfermedad de Wilson basado en una puntuación de Leipzig > 3, haber recibido y suspendido el tratamiento con D-penicilamina y haber estado en tratamiento con trientina durante al menos 6 meses en la fecha de realizar el consentimiento informado. Asimismo, se excluyeron los pacientes con un historial incompleto del uso de trientina desde el diagnóstico inicial hasta el último seguimiento y sin datos disponibles sobre el curso hepático y neurológico de la enfermedad al inicio y sin al menos un dato de seguimiento posterior al inicio de trientina.

Para evaluar la eficacia de trientina se analizó el curso clínico neurológico y hepático de la enfermedad para cada tiempo de evaluación (6, 12, 24, 36, 48 meses y el último seguimiento disponible mientras se recibía trientina en segunda línea) y fue puntuado por el investigador según el cambio respecto al momento de iniciar el tratamiento con trientina (1=no se modificó; 2=mejoró, pero sin alcanzar normalidad; 3=mejoró hasta la normalidad; 4=asintomático a lo largo del tratamiento; 5=empeoró).

De los 81 pacientes incluidos, se analizaron los datos de 77 pacientes con enfermedad de Wilson. La edad media de los

participantes era de 35,6 años. El 60% eran mujeres y el 90% caucásicos. Un total de 16 pacientes (20,8%) eran pediátricos, 6 de ellos tenían menos de 8 años y 3 tenían entre 4 o 5 años. Se tienen datos de la duración del tratamiento previo con D-penicilamina en 20 pacientes de la población por intención de tratar; La duración media fue de 10,3 meses, y las razones más frecuentes para la suspensión del tratamiento fueron eventos adversos en 58 (75,3%) de los pacientes y ausencia de mejoría clínica en 12 (15,6%). Al inicio del estudio, 32 pacientes presentaban sintomatología hepática, 12 neurológica, 9 ambas y 17 estaban asintomáticos. Cuarenta pacientes (52%) estaban en tratamiento concomitante con zinc y 10 (13%) estaban recibiendo D-penicilamina al inicio del estudio.

Durante el período de tratamiento con trientina 2HCl, la sintomatología hepática de 17 (22,1%) pacientes mejoró hasta normalizarse, en 21 (27,3%) mejoró pero no hasta normalizarse, hecho que se traduce en 38 pacientes (49%) que mostraron mejoría hepática, con 27 pacientes (35,1%) asintomáticos, 8 pacientes (10,4%) que no tuvieron cambios y 4 pacientes (5,2%) que empeoraron. Respecto a la sintomatología neurológica, 11 (14,3%) pacientes presentaron mejoría, 36 (46,8%) pacientes estaban asintomáticos, 28 (36,4%) pacientes se mantuvieron sin cambios y 2 (2,6%) empeoraron. Los resultados neurológicos y hepáticos fueron similares en todas las visitas de seguimiento (hasta los 48 meses).

El cambio en cobre excretado en orina de 24h solo se pudo evaluar en 10 pacientes. En 7 de ellos disminuyó y en 3 aumentó (indicando posiblemente mayor movilización de cobre).

El tiempo hasta discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos o respuesta inadecuada fue evaluado como una variable de eficacia. Después de un periodo de observación de 2 años, 12 pacientes (15,6%) habían suspendido el tratamiento con trientina 2HCl y habían cambiado a otra alternativa. El 84,4% de los pacientes seguían en tratamiento con trientina 2HCl después de la última visita evaluable del estudio.

Respecto a la parte prospectiva del estudio, participaron 51 pacientes, con un seguimiento de 12 meses (visita basal, definida como la última visita evaluada del estudio retrospectivo, visita a los 6 meses y visita a los 12 meses). Se evaluó la sintomatología neurológica a los 12 meses, donde 29 pacientes (56,9%) permanecieron asintomáticos, 9 pacientes (17,7%) mejoraron (en uno hasta la normalidad y en 8 sin alcanzar la normalidad), 12 (23,5%) se mantuvieron sin cambios y un paciente empeoró. En la parte prospectiva del estudio, se evaluó la calidad de vida con una pregunta sobre ansiedad/depresión al inicio, 34 pacientes no lo estaban, 15 lo estaban moderadamente y 2 estaban extremadamente ansiosos o depresivos. El número de pacientes con estado ansioso/depresivo moderado disminuyó hasta 9 a los 12 meses, mientras que el número de pacientes sin sintomatología, se incrementó de 34 a 40 a los 12 meses. Se evaluó también calidad de vida mediante la escala EQ-5D-3L basal, al mes 6 y al mes 12. En global, las puntuaciones en las 5 esferas de la escala se

mantuvieron estables en los 12 meses de duración del estudio.

Revisión de la literatura

Se aportaron datos provenientes de series de casos disponibles en la literatura. El número total de pacientes adultos incluidos en estas series de casos que estaban tomando trientina en segunda línea para la Enfermedad de Wilson fue de 200(14–18). No obstante, es probable que haya existido solapamiento de pacientes entre las diferentes publicaciones, por lo que se asume que el número total de pacientes es menor. Las publicaciones más relevantes hacen referencia a dos cohortes (8,19) donde se utilizaron diversos tratamientos tanto en primera como en segunda línea, entre ellos trientina 2HCl. En la cohorte de Weiss et al. 2013 (19), se recogieron datos de sintomatología neurológica y hepática con la misma escala de 5 puntos utilizada en el UNV-TRI-002, así como eventos adversos durante una mediana de 13,3 años. El seguimiento a 48 meses mostró que en pacientes con sintomatología hepática, mejoraron aproximadamente el 90%, independientemente de la primera línea de tratamiento recibida (trientina o D-penicilamina). Además, cuando los tratamientos quelantes fueron administrados en segunda línea, la mejoría fue inferior para ambos quelantes (68,9% para trientina y 75% para D-penicilamina), siendo la diferencia no estadísticamente significativa entre grupos. También se observó que, en general, la D-penicilamina se asoció a una incidencia más elevada de efectos adversos que otros fármacos como la trientina o el zinc, y que en términos generales, la comparativa de eficacia fue equivalente entre ambos quelantes. El deterioro neurológico fue poco frecuente y ligeramente mayor en el grupo de trientina que en el de D-penicilamina. En la cohorte de Merle et al (8) también se valoraron resultados a largo plazo de pacientes con Enfermedad de Wilson con varios tratamientos. Se registraron eventos adversos y se compararon los de D-penicilamina, trientina y zinc, observándose que la trientina y el zinc eran mejor tolerados. No se distinguieron tratamientos a la hora de evaluar mejoría de sintomatología hepática y neurológica en esta cohorte, pero en general se observó que los síntomas mejoraron en la mayoría de los pacientes.

En la población pediátrica, se aportó literatura proveniente de diversas series de casos (20–24), aunque en ellos existían diversos pacientes que utilizaron trientina en primera línea. De hecho, en esta población parece ser más frecuente la utilización de trientina en primera línea que en adultos, probablemente debido a su mejor tolerancia comparada con otras alternativas (D-penicilamina). Los síntomas observados en los niños mejoraron en general con tratamiento, y se observó que los eventos adversos derivados del uso de D-penicilamina se resolvían al cambiar el tratamiento a trientina.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La calidad global de los datos aportados en el estudio realizado por el solicitante y en la revisión de la literatura es baja y esto presenta un problema a la hora de realizar una correcta interpretación de los datos. La escala ordinal

que se ha utilizado para medir la mejoría de la sintomatología hepática y neuropsiquiátrica no está validada y se desconoce en base a qué datos clínicos se ha medido. La evaluación de la ansiedad/depresión y la calidad de vida en el estudio prospectivo se realizó con una pregunta que tampoco corresponde a ninguna escala validada. Asimismo, se desconoce el estado basal de los pacientes previamente a iniciar el tratamiento con trientina, por lo que no es posible valorar la magnitud de beneficio clínico proporcionado. Los resultados de eficacia basados en este análisis no se consideraron fiables. Otra limitación del estudio observacional fue que un porcentaje importante de los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo tratamiento concomitante con otros medicamentos para la enfermedad de Wilson (un 13% estaban recibiendo penicilamina y un 52% estaban recibiendo zinc), hecho que podría confundir los resultados de eficacia mencionados.

Además, cabe destacar que la naturaleza abierta y no controlada del estudio observacional condiciona de manera importante la interpretación de los resultados.

La calidad de las series de casos previas recogidas en la bibliografía es baja, y a menudo no había información sobre qué producto de trientina se utilizó en los pacientes, ni a qué dosis. Muchos pacientes recibieron tratamiento concomitante con otros medicamentos (D-penicilamina o zinc) o usaron trientina como medicamento de primera línea.

No obstante, el tratamiento con sales de trientina se considera un tratamiento estándar de la enfermedad de Wilson, utilizado clásicamente desde hace más de 35 años, y recogido en diversas guías de práctica clínica europeas y americanas (4,25,26), para su utilización tanto en primera como en segunda línea, tanto en adultos como en niños..

Comparación con otras alternativas.

La otra sal, trientina 4HCl, se autorizó por la EMA en 2017 en base a un estudio de bioequivalencia respecto a trientina 2HCl y a un estudio retrospectivo de comparación de pacientes tratados con trientina 4HCl y trientina 2HCl (8 (27)

Dicho estudio de bioequivalencia (estudio TRIUMPH) se realizó en 23 voluntarios sanos, que recibieron una dosis de trientina 2HCl y de trientina 4HCl, ambas equivalentes a 600 mg de trientina base, siguiendo un diseño cruzado. El estudio sirvió para establecer el rango de dosis recomendado para trientina 4HCl que se estableció entre 450mg y 975mg de trientina (que corresponde a 3 – 6 ½ comprimidos al día divididos entre 2 y 4 tomas). Adicionalmente, el estudio TRIUMPH mostró que a igual dosis de trientina base, trientina 4HCl resultó en una mayor exposición sistémica de trientina que la formulación de trientina 2HCl. Ambas presentaciones están autorizadas para la misma indicación (pacientes de 5 años o más que no toleren tratamiento con D-penicilamina). No existen a día de hoy estudios prospectivos comparativos directos en pacientes con la enfermedad de Wilson entre ambas presentaciones, ni se dispone de comparaciones indirectas ajustadas y metodológicamente no es posible realizarlas. Como estudio auxiliar a la autorización de

comercialización de trientina 4HCl, se presentó un estudio retrospectivo con 43 pacientes (estudio Lariboisière) que consistió en una revisión de datos clínicos de pacientes tratados o bien con trientina 2HCl o con trientina 4HCl. Específicamente, 10 pacientes recibieron tanto trientina 2HCl como trientina 4HCl en diferentes secuencias de tratamiento, 2 pacientes recibieron solo trientina 4HCl y 31 pacientes recibieron solo trientina 2HCl. Los pacientes tenían que haber recibido tratamiento ininterrumpido en monoterapia con alguno de los dos componentes durante un mínimo de 12 meses, pero podía haber cambios entre ambas formulaciones. Los objetivos del estudio fueron la respuesta al tratamiento con trientina en pacientes con Enfermedad de Wilson en cuanto a la sintomatología hepática y neurológica. No se realizó ningún análisis formal comparativo entre grupos de tratamiento. Se analizó la respuesta según la sintomatología hepática y neurológica mediante una escala con 3 ítems: mejoría, sin cambios o empeoramiento. Los datos se analizaron por secuencia de tratamiento, y no por paciente, por lo que el número de secuencias excede el número de pacientes. Se analizaron 13 períodos de tratamiento con trientina 4HCl, de las cuales en 3 se observó mejoría hepática y en 4 mejoría neurológica, en 10 no se observaron cambios hepáticos y en 9 no se observaron cambios neurológicos, y no se observó empeoramiento hepático o neurológico en ninguno de los periodos. Se analizaron también 44 períodos de tratamiento con trientina 2HCl, de las cuales en 13 se observó mejoría hepática y en 12 mejoría neurológica, en 29 y 31 no se observaron cambios hepáticos y neurológicos respectivamente, y en 2 y 1 se observó empeoramiento hepático y neurológico respectivamente. En cuanto a seguridad, no se observaron efectos adversos en ninguno de los pacientes durante el periodo, independientemente de la formulación recibida.

Evaluación por otros organismos

En 2016, el NICE y el NHS británico publicaron una evaluación global de trientina 2HCl con los datos disponibles hasta el momento (28,29). Su conclusión es que, aun a falta de evidencia de calidad, se puede asumir que trientina 2HCl es igual de eficaz que D-penicilamina en la reducción de signos y síntomas hepáticos y neuropsiquiátricos, tanto en primera como en segunda línea. Trientina 2HCl fue mejor tolerada que D-penicilamina.

En cambio, el informe del Haute Autorité de Santé (HAS) sitúa la trientina 2HCl como un tratamiento de segunda línea, tras D-penicilamina, en el tratamiento de adultos y niños mayores de 5 años con enfermedad de Wilson(30)

Seguridad

Los datos de seguridad sobre la utilización de trientina en Enfermedad de Wilson provienen de la revisión de la literatura que incluyó series de casos y del estudio ambispectivo observacional realizado por el solicitante.

En dicho estudio, se evaluaron los eventos adversos a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses tras el inicio del tratamiento. En cada

visita se preguntó a los pacientes sobre eventos adversos acaecidos desde la última visita (6 o 12 meses antes). De este modo se obtuvo que de los 77 pacientes que participaron en la parte retrospectiva del estudio, 48 (62,3%) tuvieron algún evento adverso. Los más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales (26%), como dolor abdominal (3,9%) y náuseas (5,2%), alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo (osteopenia en 6,5% de pacientes), nasofaringitis (5,2%), hipotiroidismo (6,5%) y depresión (5,2%). De éstos, 19 (24,7%) fueron relacionados con el tratamiento de estudio. En menor frecuencia se observó anemia en un paciente (1,3%) y alteraciones de parámetros hepáticos en 2 pacientes (2,6%).

De los 28 pacientes pediátricos que participaron en este estudio, se observaron acontecimientos adversos en 9 pacientes. El más frecuente fue alteraciones gastrointestinales en 7 pacientes (25%).

En este estudio se notificaron eventos adversos graves en 17 pacientes (22,1%). De éstos, solo 2 se relacionaron con el tratamiento de estudio (un paciente con anemia que obligó a la suspensión del tratamiento, y otro con alteración de enzimas hepáticas, que obligó a reducción de dosis de 1800 mg/día a 1200 mg/día).

En la parte prospectiva del estudio a 12 meses (n=51) se evaluaron específicamente eventos adversos de la esfera neuropsiquiátrica. Se notificaron eventos adversos psiquiátricos (trastorno adaptativo, agresión, depresión y abuso de sustancias) en 4 pacientes (7,7%) que no fueron relacionados con el tratamiento del estudio.

A nivel gastrointestinal, la trientina es quelante de otros metales como el hierro. En la literatura se han notificado casos de anemia sideroblástica secundaria al tratamiento con trientina. En este sentido, el tratamiento combinado de trientina y zinc podría aumentar el riesgo de ferropenia, aunque no existe evidencia al respecto.

Seguridad frente a trientina 4HCl (Cuprior®)

En el estudio retrospectivo Lariboisière de comparación de períodos de tratamiento con trientina 2HCl y trientina 4HCl se observó la suspensión del tratamiento en un paciente que estaba recibiendo trientina 4HCl debido a la reaparición de anillos de Kayser-Fleischer, indicando mala respuesta al tratamiento. En el grupo de trientina 2HCl se observó deterioro neurológico en 2 pacientes que llevaron a la adición de zinc, y la aparición de lupus en un paciente con historia previa de dicha enfermedad cuando estaba con tratamiento con D-penicilamina. Todos los hallazgos fueron no relacionados con el tratamiento de estudio.

Valoración del beneficio clínico

La falta de estudios de calidad prospectivos y comparativos hace difícil valorar la magnitud del beneficio clínico de trientina 2HCl. Los estudios disponibles hacen intuir beneficios subjetivos en cuanto a la sintomatología hepática y neurológica, aunque se desconoce la magnitud de este beneficio en relación a otras alternativas disponibles.

DISCUSIÓN

La experiencia clínica del uso de trientina para el tratamiento de la enfermedad de Wilson es amplia. Es un tratamiento utilizado desde hace décadas, y existe literatura basada en series de casos, que muestra que a largo plazo se logra un control adecuado de la sintomatología hepática y neurológica (31–33). Se ha utilizado como tratamiento tanto en primera como en segunda línea (en pacientes que no toleran D-penicilamina), y también en combinación con otros tratamientos como el zinc. Actualmente existen dos formulaciones disponibles de sales de trientina con autorización de comercialización por parte de la EMA, trientina 2HCl (Cufence®) y trientina 4HCl (Cuprior®), ambas con indicación en segunda línea, en pacientes > 5 años que no toleren D-penicilamina. No existen comparaciones directas entre ambas formulaciones

Un estudio observacional ambispectivo y diversas series de casos señalan que trientina 2HCl puede ser un tratamiento válido para pacientes con enfermedad de Wilson. Se ha observado, en base a esta evidencia, que el tratamiento prolongado con trientina 2HCl resulta bien tolerado, con una frecuencia relativamente baja de efectos adversos, y que permite un control aceptable de la enfermedad en base a criterios de mejoría en la sintomatología hepática y neurológica. El estudio observacional en el que se basa la autorización de comercialización proporciona evidencia, aunque limitada, de un correcto control de la enfermedad con tratamiento de larga duración (hasta 60 meses, teniendo en cuenta los 48 meses de la parte retrospectiva y los 12 meses de la parte prospectiva). Dicho estudio describe la buena tolerabilidad del medicamento, observándose solamente una retirada de tratamiento por efecto adverso (aparición de anemia) y una disminución de dosis por aumento de enzimas hepáticas.

En otras series de casos previas en las que se ha basado la autorización de comercialización (19,34) se ha observado que el tratamiento con trientina durante 48 meses se ha asociado con mejoría de la sintomatología hepática en el 90% de los pacientes tratados en primera línea y en el 68,9% en segunda línea. En dichas series, la terapia quelante con trientina se comparó con el tratamiento con D-penicilamina o zinc. Se observó un efecto comparable entre trientina y D-penicilamina y que el zinc fue menos efectivo en cuanto a control de la patología a nivel hepático. Otra serie de casos adicional (8) intentó comparar efectos adversos de pacientes tratados con D-penicilamina, trientina o zinc. En dicha cohorte se observó que la trientina y el zinc fueron mejor tolerados que la D-penicilamina. No obstante, los datos de estas series de casos deben interpretarse con cautela, ya que no hay información ni sobre cuál de los productos de trientina se utilizaron, ni de qué dosis se administraron. Además, varios pacientes recibieron tratamientos concomitantes junto con trientina (D-penicilamina o zinc) o trientina se usó como medicamento de primera línea.

Las sales de Zinc también pueden usarse en enfermedad de Wilson, aunque no se recomiendan en monoterapia en pacientes sintomáticos debido al inicio lento de acción. Sin embargo, en pacientes asintomáticos o para terapia de

mantenimiento cuando los niveles de cobre están por debajo de los umbrales tóxicos y los pacientes están clínicamente estables, las sales de Zinc pueden ser una alternativa a D-penicilamina o a las sales de trientina.

En general se observó que la tolerabilidad de trientina 2HCl fue buena, con aparición de pocos acontecimientos adversos, sobre todo si se tiene en cuenta la cronicidad del tratamiento y el tiempo de seguimiento de los pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta que en el estudio ambispectivo, la mediana de dosis de trientina/día que recibieron los participantes fue de 600 mg (mín 300 mg y máx 2100 mg) al inicio y de 881 mg (mín 481 mg y máx 1728 mg) durante el seguimiento. Este hecho indica que muchos pacientes recibieron dosis en el límite bajo del intervalo de dosificación aceptado en ficha técnica (800 mg/día-1600 mg/día). Por literatura previa se considera que es probable que la aparición de acontecimientos adversos durante el tratamiento con trientina pueda ser dosis dependiente, por lo que la proporción baja de efectos adversos observada durante el estudio podría deberse también a la utilización de dosis relativamente bajas del medicamento.

Dada la naturaleza retrospectiva de los datos del estudio de bioequivalencia entre trientina 2HCl y trientina 4HCl, resulta difícil establecer una comparación formal entre las dos formulaciones. Se ha observado que ambos son tratamientos bien tolerados a largo plazo y que resultan eficaces para el control de la sintomatología hepática y neurológica en estos pacientes. No existen datos sobre la eficacia o tolerabilidad de tratamientos secuenciales ni del potencial de rescate de una formulación si el paciente progresa clínicamente a otra. Los estudios aportados tampoco permiten valorar diferencias en eficacia y/o seguridad de una formulación respecto a otra en grupos poblacionales concretos (edad pediátrica o pacientes de edad avanzada).

El tratamiento con sales de trientina podría presentar un problema potencial de adherencia terapéutica, al ser un tratamiento crónico que obliga a la administración de varios comprimidos al día, en diversas tomas, y siempre con separación temporal respecto a la ingesta de alimentos. En este sentido, con el estudio de bioequivalencia de trientina 4HCl respecto a trientina 2HCl (Cufence®), se obtuvo el rango de dosis recomendado para trientina 4HCl (Cuprior®), que resulta ser inferior que el de trientina 2HCl, al tener trientina 4HCl mayor biodisponibilidad. La pauta terapéutica de trientina 4HCl consiste en tomar de 3 a 6 ½ comprimidos al día, divididos en de 2 a 4 tomas, mientras que la pauta terapéutica de trientina 2HCl consiste en tomar de 4 a 8 comprimidos al día, repartidos en de 2 a 4 tomas. Esta diferencia podría conferir a esta última formulación cierta desventaja desde el punto de vista de asegurar el cumplimiento terapéutico. No obstante, no existen estudios de adherencia con ninguna de las dos formulaciones.

CONCLUSIÓN

La eficacia del tratamiento con trientina 2HCl (Cufence®) únicamente se ha valorado en una revisión de la literatura y en un estudio multicéntrico ambispectivo no comparativo, basado en la obtención de datos clínicos de pacientes con enfermedad de Wilson tratados con trientina en la práctica clínica habitual en segunda línea después de haber recibido D-penicilamina en primera línea. Sin embargo, se tiene amplia experiencia de uso para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la enfermedad y los datos disponibles sugieren un adecuado control de la sintomatología hepática y neurológica.

Los acontecimientos adversos más frecuentes descritos en el estudio principal fueron alteraciones gastrointestinales (26%), alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo (osteopenia en 6,5% de pacientes), nasofaringitis (5,2%), hipotiroidismo (6,5%) y depresión (5,2%). Los datos disponibles indican que trientina presenta una buena tolerabilidad.

Respecto a la otra sal de trientina, trientina 4HCl (Cuprior®), no existen comparaciones directas con estudios prospectivos aleatorizados, ni hay disponibles comparaciones indirectas ajustadas. Aunque con la evidencia disponible ambos medicamentos podrían considerarse alternativas de tratamiento. Por otra parte, Cufence® presenta un único aspecto diferencial respecto a Cuprior® (la necesidad de más comprimidos al día para lograr la misma dosis de trientina).

Por lo tanto, a pesar de la baja calidad de la evidencia disponible, tanto trientina 2HCl como 4HCl, bien en monoterapia o bien en combinación con sales de Zinc, podrían considerarse alternativas terapéutica en pacientes mayores de cinco años con enfermedad de Wilson que no toleren el tratamiento con D-penicilamina en primera línea. Además, en pacientes asintomáticos o que están clínicamente estables, tanto trientina 2HCl como 4HCl o las sales de Zinc en monoterapia, también podrían considerarse como una opción eficaz en la terapia de mantenimiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento CUFENCE® (trientina dihidrocloruro) en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años de edad o mayores que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

La elección entre CUFENCE® (trientina dihidrocloruro) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(1):29-33.
2. Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Reports* [Internet]. 2020;2(4):100114. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100114>
3. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):21.
4. Ferenci P, Czlonkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(3):671-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
5. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Park Relat Disord*. 2009;15(10):772-5.
6. Moreno-Marro S, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, Alonso-Ferreira V, Guardiola-Villarroy S, Vicente E, et al. Wilson's disease in Spain: validation of sources of information used by the Rare Diseases Registries. *Gac Sanit* [Internet]. 2020;(xx). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.07.011>
7. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-42.
8. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. *Gut*. 2007;56(1):115-20.
9. European Medicines Agency. EPAR Zinc (Wilzin). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wilzin-epar-product-information_es.pdf
10. EPAR Trientina tetrahydrocloruro (Cuprior) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. EPAR Trientina dihidrocloruro (Cufence) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cufence-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Ficha técnica trientina dihidrocloruro (Cufence) [Internet]. 2014. p. 1-33. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cufence-epar-product-information_es.pdf
13. Ficha Técnica trientina tetrahydrocloruro (Cuprior) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171199001/FT_1171199001.pdf
14. Walshe JM. TREATMENT OF WILSON'S DISEASE WITH TRIENTINE (TRIETHYLENE TETRAMINE) DIHYDROCHLORIDE. *Lancet*. 20 de marzo de 1982;319(8273):643-7.
15. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The Use of Trientine in Preventing the Effects of Interrupting Penicillamine Therapy in Wilson's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198707233170405> [Internet]. 14 de enero de 1987 [citado 29 de julio de 2021];317(4):209-13. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198707233170405>
16. Dahlman T, Löf L, Westermark K, Hartvig P, Löfholm M, Nordlinder H. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* [Internet]. 1995 [citado 29 de julio de 2021];88(9):609-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sire.ub.edu/7583074/>
17. Dubois RS, Rodgeron DO, Michael Hambidge K. Treatment of wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1990 [citado 29 de julio de 2021];10(1):77-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2324883/>
18. Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 1991 [citado 29 de julio de 2021];164(1):29-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1926144/>
19. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(8):1028-1035.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.012>
20. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: Serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. mayo de 2007 [citado 29 de julio de 2021];44(5):596-602. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2007/05000/Wilson_Disease_in_Children_Serum.11.aspx
21. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: Experience at King's College Hospital and

- review of the literature. *Eur J Pediatr* [Internet]. 20 de marzo de 2009 [citado 29 de julio de 2021];168(9):1061-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066958/>
22. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's for liver transplantation. *Liver Transplant* [Internet]. abril de 2005 [citado 29 de julio de 2021];11(4):441-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15776453/>
23. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetzis M, Roma E, et al. Wilson disease in children: Analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. enero de 2009 [citado 29 de julio de 2021];48(1):72-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172127/>
24. Millard H, Zimbrea P, Martin A. Delay in Diagnosis of Wilson Disease in Children With Insidious Psychiatric Symptoms: A Case Report and Review of the Literature. *Psychosomatics* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 29 de julio de 2021];56(6):700-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481962/>
25. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-111.
26. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334-44.
27. Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, Chiou Y jin, Morley T, Jackson B, et al. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2021;46(5):665-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00704-1>
28. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Wilson ' s disease : trientine dihydrochloride [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/NICE-Communities/Medicines-prescribing/ER-NHSE-trientine-wilsons-disease.pdf>
29. NHS. NHS England Evidence review: Trientine dihydrochloride for Wilson's disease [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Evidence-review-Trientine-dihydrochloride-for-Wilson-disease.pdf>
30. Haute Autorité de Santé (HAS). CUFENCE (trientine dichlorhydrate) [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3164678/fr/cufence-trientine-dichlorhydrate
31. Hölscher S, Leinweber B, Hefter H, Reuner U, Günther P, Weiss KH, et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol*. 2010;64(2):83-7.
32. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil Del Castillo ML, Carballo Álvarez LF, et al. Presentación clínica, diagnóstico y evolución a largo plazo en 29 pacientes con enfermedad de Wilson. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2008;100(8):456-61.
33. Sini M, Sorbello O, Sanna F, Battolu F, Civolani A, Fanni D, et al. Histologic evolution and long-term outcome of Wilson's disease: Results of a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(1):111-7.
34. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenciferster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011;140(4):1189-1198.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.034>

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Pau Alcubilla. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona.

Nodos de la red REvalMed: Enfermedades raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo Enfermedades Raras No Oncológicas.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Sociedad Española de Medicina Interna y el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Nombre	Trientina 2HCl (Cufence®)	Trientina 4HCl (Cuprior®)
Presentación	Cápsulas duras de 200 mg	Comprimidos recubiertos con película de 150 mg
Posología	Entre 800 y 1600 mg (entre 4 y 8 cápsulas) al día divididas en 2 a 4 dosis	Entre 450 y 975 mg (entre 3 y 6,5 comprimidos) al día divididas en 2 a 4 dosis
Indicación aprobada en FT o no	Enfermedad de Wilson en > 5 años que no toleran D-penicilamina	Enfermedad de Wilson en > 5 años que no toleran D-penicilamina
Efectos adversos	Frecuentes: náuseas. Poco frecuentes: anemia, anemia aplásica, anemia sideroblástica, distonía, temblor, erupción cutánea. Frecuencia no conocida: disartria, rigidez muscular, deterioro neurológico, nefritis lúpica, colitis, duodenitis	Poco frecuentes: anemia sideroblástica, erupción cutánea, prurito, eritema. Frecuencia no conocida: anemia ferropénica, duodenitis, colitis (incluida colitis grave), urticaria
Conveniencia	Conservación a temperatura ambiente	Conservación a temperatura ambiente
Otras características diferenciales	-	-

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados del estudio ambispectivo (UNV-TRI-002).

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT	
Variable evaluada en el estudio	Trientina 2HCl
Resultados relevantes de la parte retrospectiva del estudio*:	
Mejoría hepática	38/77 (49%)
Permanecen sin síntomas hepáticos	27/77 (35,1%)
Mejoría neurológica	11/77 (14,3%)
Permanecen sin síntomas neurológicos	36/77 (46,8%)
Resultados relevantes de la parte prospectiva del estudio*	
Mejoría neurológica	9/51 (17,7%)
Permanecen sin síntomas neurológicos	29/51 (56,9%)
* No se definió la distinción entre variables principales y secundarias en el estudio de referencia. Se exponen los resultados clínicos relevantes respecto a proporción de pacientes que experimentaron mejoría desde el punto de vista hepático y neurológico durante el período de estudio	