



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021013882

Datum 20 april 2021  
Betreft GVS advies triëntine dihydrochloride (Cufence®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II  
Infectieziekten, Bloed &  
Immunologie

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**  
2021013882

Geachte mevrouw van Ark,

In uw brief van 16 maart 2021 (CIBG-21-01601) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product triëntine dihydrochloride (Cufence®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Wij hebben dit verzoek via een marginale toetsing afgehandeld. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

### **Conclusie marginale toetsing**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat triëntine dihydrochloride (Cufence®) onderling vervangbaar is met het andere geneesmiddel dat in het GVS is opgenomen: triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®).

### **Advies**

Wij adviseren u om triëntine dihydrochloride (Cufence®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster samen met triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®). De standaarddosering van Cufence® kan vastgesteld worden op 800 mg en die van Cuprior® op 450 mg.

Op de vergoeding van triëntine is een nadere voorwaarde van toepassing. De vergoedingsvoorwaarden luiden nu als volgt.

124. Triëntine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Wilson die niet kan uitkomen met een therapie met D-penicillamine in de maximaal verdraagbare dosering.

Deze nadere voorwaarden is ook van toepassing op Cufence®, de tekst op bijlage 2 kan ongewijzigd blijven.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a cross-like symbol.

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II  
Infectieziekten, Bloed &  
Immunologie

**Datum**  
20 april 2021

**Onze referentie**  
2021013882



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport triëntine dihydrochloride (Cufence®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 25 maart 2021  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021006669
Volgnummer	2021008135
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Triëntine dihydrochloride (Cufence®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—9**

#### **4 Literatuur—11**



## 1 Inleiding

In de brief van 16 maart 2021 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel triëntine dihydrochloride (Cufence®).

### 1.1 Triëntine dihydrochloride (Cufence®)

#### *Samenstelling*

Elke harde capsule bevat 300 mg triëntine-dihydrochloride (trientine 2HCL), overeenkomend met 200 mg triëntine.

Verpakkingsgrootte: 1 fles met 100 harde capsules.

#### *Geregistreerde indicatie*

Cufence® is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van  $\geq 5$  jaar oud, die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.<sup>1 2</sup>

#### *Dosering*

De aanbevolen dosis is 800-1600 mg (4-8 capsules) per dag verdeeld over 2 tot 4 doses. De aanbevolen doses van Cufence® worden uitgedrukt als mg triëntine base (d.w.z. niet in mg van het triëntine-dihydrochloridezout).<sup>2</sup>

#### Opmerkingen:

- 1 De aanvangsdosis komt doorgaans overeen met de laagste dosis in het bereik en die dosis dient vervolgens op basis van de klinische respons van de patiënt te worden aangepast.<sup>2</sup>
- 2 Er zijn geen specifieke dosis-responsstudies beschikbaar voor triëntine bij patiënten met de ziekte van Wilson. De aanbevolen dosering van Cufence® is voornamelijk gebaseerd op *well-established use* van de stof.<sup>1</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De aanvrager stelt dat triëntine dihydrochloride (Cufence®) onderling vervangbaar is met triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®; triëntine 4HCL) bij de behandeling van de Ziekte van Wilson als tweedelijns therapie. Daarom kan Cufence® worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster samen met Cuprior®.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er zijn op dit moment twee geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van de ziekte van Wilson (WD)': zowel Wilzin® (zinkacetaat dihydraat) als Cuprior® (triëntine 4HCL) zijn opgenomen op bijlage 1B van de Rzv.

Bij de beoordeling van Cuprior® is het Zorginstituut tot de volgende conclusie gekomen.<sup>3</sup>

*Triëntine 4HCL is geïndiceerd als chelatie behandeling voor (zowel symptomatische als niet-symptomatische) patiënten met WD die intolerant zijn voor D-penicillamine. Zinkacetaat (Wilzin®) is ook geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson, maar volgens de Europese richtlijn is het toepassen van zink bij WD beperkt tot de behandeling waarbij neurologische symptomen op de voorgrond staan. Ook heeft zink geen plaats bij de symptomatische ('de-coppering') behandeling van patiënten met hepatische symptomen.*

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied [tussen zinkacetaat en triëntine 4HCL].

De beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid van triëntine 2HCL (Cufence®) beperkt zich daarom tot triëntine 4HCL (Cuprior®). Beide middelen bevatten als werkzame stof triëntine, het verschil is een andere zoutvorm van die stof.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel Cuprior® als Cufence® is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Wilson bij volwassenen, adolescenten en kinderen van  $\geq 5$  jaar oud, die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine.

Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Triëntine 4HCL tablet en triëntine 2HCL capsule worden beide oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Beide middelen zijn bestemd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van  $\geq 5$  jaar.

Conclusie: beide geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van triëntine dihydrochloride (Cufence®) ten opzichte van triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®). Bij de beoordeling van Cuprior® (maart 2020) is reeds een vergelijking gemaakt tussen triëntine 2HCL met triëntine 4HCL.<sup>3</sup> Bij die beoordeling is geconcludeerd dat, voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Wilson die intolerant zijn voor therapie met D-penicillamine, triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®) een gelijke therapeutische waarde heeft in vergelijking met triëntine

dihydrochloride. In de recente literatuur zijn geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die aanleiding geven tot een ander oordeel.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen triëntine dihydrochloride en triëntine tetrahydrochloride.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Triëntine dihydrochloride (Cufence®) is onderling vervangbaar met het andere geneesmiddel dat in het GVS is opgenomen: triëntine 4HCl (Cuprior®).

## **2.3 Standaarddosering**

De DDD van oraal triëntine (A16AX12) is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 0,45 gram.<sup>4</sup>

De DDD van triëntine valt binnen de doseringsrange van Cuprior® zoals vermeld in de registratietekst (450-975 mg triëntine base)<sup>3</sup>, maar ligt buiten de doseringsrange van Cufence® (800-1600 mg triëntine base).<sup>2</sup> Opgemerkt wordt dat de aanbevolen dosering van beide triëntine-bevattende geneesmiddelen niet gebaseerd is op dosis-responsstudies, maar op gebruik uit de praktijk (well-established use).

De standaarddosering van Cufence® kan, op basis van de doseringsrange, worden vastgesteld op 800 mg.

De standaarddosering van Cuprior® kan, overeenkomstig de DDD, vastgesteld worden op 450 mg.

De doseringsranges van Cuprior® en Cufence® verschillen doordat de biologische beschikbaarheid van de verschillende zoutvormen anders is. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij overschakeling.

## **2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Triëntine dihydrochloride (Cufence®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met triëntine tetrahydrochloride (Cuprior®).

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Cufence® (trientine dihydrochloride) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met Cuprior® (trientine tetrahydrochloride). De standaarddosis van Cufence® kan vastgesteld worden op 800 mg en die van Cuprior® op 450 mg.

Op de vergoeding van triëntine is een nadere voorwaarde van toepassing. De vergoedingsvoorwaarden luiden nu als volgt.

124. Triëntine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met de ziekte van Wilson die niet kan uitkomen met een therapie met D-penicillamine in de maximaal verdraagbare dosering.

Deze nadere voorwaarden is ook van toepassing op Cufence®, de tekst op bijlage 2 kan ongewijzigd blijven.



## 4 Literatuur

---

<sup>1</sup> EMA Amsterdam. EPAR van Cufence®. 2019. Geraadpleegd in maart 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cufence>

<sup>2</sup> EMA Amsterdam. SmPC van Cufence® 2019. Geraadpleegd in maart 2021 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,122651](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,122651)

<sup>3</sup> Zorginstituut Nederland Diemen. GVS-advies Cuprior d.d. 19-03-2020. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/03/19/gvs-advies-trientine-tetrahydrochloride-cuprior>

<sup>4</sup> WHO Oslo. ATC/DDD Index. Geraadpleegd in maart 2021 via [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A16AX12](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A16AX12)