

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
4 MARS 2020

*trientine dichlorhydrate*¹
CUFENCE 200 mg, gélule

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie de Wilson

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

En l'absence de traitement, la maladie de Wilson est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques. Le traitement de la maladie de Wilson comporte un régime pauvre en certains aliments riches en cuivre (chocolat, noisettes, coquillages, champignons, foie), l'acétate ou le sulfate de zinc qui réduisent l'absorption intestinale de cuivre et surtout, et principalement, la D-pénicillamine ou la trientine qui sont des agents chélateurs du cuivre. L'objectif du traitement est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables. Les sels de zinc et/ou la D-pénicillamine sont recommandés en 1^{ère} intention alors que la trientine est recommandée en 2^{ème} intention. Plusieurs effets indésirables de la D-pénicillamine peuvent entraîner

l'arrêt du traitement. Il s'agit de troubles cutanéomuqueux (précoces : éruption, prurit ; tardifs : gingivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus), rénaux (protéinurie), respiratoires (pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose et aplasie médullaire) et auto-immuns (myasthénie, polymyosite, lupus induit). Dans ce cas, les patients sont traités par trientine.

Place du médicament

CUFENCE (trientine dichlorhydrate) est un médicament de 2^{ème} intention chez les patients intolérants à la D-pénicillamine.

► Recommandations particulières

La Commission recommande que la prescription initiale de CUFENCE- trientine dichlorhydrate (et de CUPRIOR- autre spécialité à base de trientine) et les modifications du traitement soient effectuées par un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson afin de garantir un suivi clinique et biologique optimal et d'inclure tous ces patients au sein du registre national de la maladie de Wilson.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« CUFENCE est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine. »
SMR	Important.
ASMR	Compte tenu de la démonstration de l'efficacité de CUFENCE (trientine dichlorhydrate) uniquement basée sur des données de faible qualité méthodologique, la Commission de la transparence considère que CUFENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) au même titre que CUPRIOR (autre spécialité à base de trientine) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Wilson chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 5 ans et plus ne tolérant pas le traitement par la D-pénicillamine.
ISP	CUFENCE (trientine dichlorhydrate) est susceptible au même titre que CUPRIOR (trientine tétrachlorhydrate) d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CUFENCE (trientine dichlorhydrate) est un médicament de 2 ^{ème} intention chez les patients intolérants à la D-pénicillamine au même titre que CUPRIOR (trientine tétrachlorhydrate).
Population cible	La population cible serait comprise entre 150 et 450 patients en France.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale de CUFENCE (et de CUPRIOR) et les modifications du traitement soient effectuées par un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson afin de garantir un suivi clinique et biologique optimal et d'inclure tous ces patients au sein du registre national de la maladie de Wilson.</p> <p>► Demande de données Pour rappel, la Commission a souligné l'intérêt qu'elle portait à l'étude de phase III en cours comparant la D-Pénicillamine à la trientine en traitement de 1^{ère} intention (Cf. avis rendu pour CUPRIOR). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer la place des médicaments à base de trientine (CUFENCE ; CUPRIOR) indiqués dans le traitement de la maladie de Wilson.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de CUFENCE (dichlorhydrate de trientine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine. » Son principe actif, la trientine (TETA) sous forme de dichlorhydrate (TETA 2HCL) agit en inhibant l'absorption du cuivre et en favorisant son élimination urinaire après formation d'un complexe par chélation.

Dans le traitement de la maladie de Wilson, en alternative à la D-pénicillamine, CUFENCE (dichlorhydrate de trientine) est le second médicament à base de trientine à obtenir une AMM après CUPRIOR (tétrachlorhydrate de trientine). CUPRIOR et CUFENCE se différencient donc par leur posologie (c'est pourquoi les doses de chacune des spécialités doivent être exprimées en mg de trientine base), la nature du sel de trientine (dichlorhydrate ou tétrachlorhydrate) et par leur mode de conservation : à température ambiante pour CUPRIOR et au réfrigérateur après ouverture du flacon pour CUFENCE.

Pour rappel, CUPRIOR, à base de tétrachlorhydrate de trientine (TETA 4HCl), est un médicament hybride ayant comme médicament de référence TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) d'UNIVAR, spécialité disponible en Grande-Bretagne depuis 1985 (AMM nationale). En France, TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR, disponible sous le statut d'ATU nominative, était rétrocédable aux patients par les pharmacies à usage intérieur (PUI). Désormais, cette spécialité a donc l'AMM sous le nom de marque de CUFENCE dans la même indication que CUPRIOR (AMM européenne selon la procédure centralisée du 25/07/2019).

Les conclusions de la Commission rendues pour CUPRIOR 150 mg, comprimé pelliculé dans son avis du 27 février 2019 ont été les suivantes² :

- « service médical rendu (SMR) important ;
- absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la spécialité de référence TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR 300 mg, gélule, compte tenu de l'absence de donnée clinique d'efficacité ou de tolérance (statut de médicament hybride).
- un suivi particulier des patients traités précédemment par la trientine distribuée en ATU nominative et recevant CUPRIOR apparaît nécessaire en raison de la variabilité possible des concentrations et compte tenu de la non bioéquivalence caractérisée entre ces deux médicaments.
- prescription initiale de CUPRIOR et modifications du traitement effectuées par un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson afin de garantir un suivi clinique et biologique optimal et d'inclure tous ces patients au sein du registre national de la maladie de Wilson.
- La Commission a aussi souligné l'intérêt qu'elle portait à l'étude de phase III en cours comparant l'efficacité et les effets indésirables de la D-Pénicillamine à ceux de la trientine comme traitement de 1^{ère} intention. »

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CUFENCE est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine. »

² Cf. Avis de la Commission rendu le 27/02/2019 pour CUPRIOR dans le traitement de la maladie de Wilson.

03 POSOLOGIE

« Le traitement ne doit être instauré que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

Posologie

La dose initiale doit généralement correspondre à la dose la plus faible dans la plage recommandée ; la dose doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

La dose recommandée est de 800 à 1 600 mg (4 à 8 gélules) par jour fractionnée en 2 à 4 prises. Les doses recommandées de CUFENCE sont exprimées en mg de trientine base (et non en mg de sel de dichlorhydrate de trientine).

Populations particulières

- Sujets âgés

Il n'y a pas suffisamment d'informations cliniques disponibles sur CUFENCE pour déterminer s'il existe des différences de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. De manière générale, il convient de choisir la dose avec prudence en démarrant par la dose la plus basse de la plage posologique recommandée chez l'adulte, afin de prendre en compte la fréquence supérieure de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladie concomitante ou de traitements médicamenteux associés.

- Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose recommandée est la même que chez l'adulte.

- Insuffisance hépatique

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la dose recommandée est la même que chez l'adulte.

- Patients présentant principalement des symptômes hépatiques

Chez les patients présentant principalement des symptômes hépatiques, la dose recommandée est la même que chez l'adulte. Il est conseillé, toutefois, que ces patients fassent l'objet d'un suivi toutes les deux à trois semaines après le début du traitement par CUFENCE.

- Patients présentant principalement des symptômes neurologiques

Les recommandations de dose sont les mêmes que chez l'adulte. Toutefois, toute augmentation de la dose doit être effectuée lentement et avec précaution, et être adaptée à la réponse clinique du patient, comme l'aggravation des tremblements, car certains patients peuvent présenter une détérioration neurologique au début du traitement. Il est également conseillé que les patients présentant des symptômes neurologiques fassent l'objet d'un suivi toutes les deux à trois semaines après le début du traitement par CUFENCE et jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte.

- Population pédiatrique

La dose est inférieure à celle indiquée chez l'adulte et dépend de l'âge et du poids. La dose devra être ajustée en fonction de la réponse clinique ; des doses situées entre 400 et 1 000 mg ont été utilisées au début du traitement. »

04 BESOIN MEDICAL

La maladie de Wilson est transmise selon le mode autosomique récessif et secondaire à une mutation du gène *ATP7B* qui code pour un transporteur du cuivre. Sa prévalence se situe entre 1/30 000 et 1/100 000 individus³. Il existe un défaut d'excrétion biliaire de cuivre et de son incorporation dans la céruloplasmine conduisant à une accumulation de cuivre dans le foie, le cerveau, la cornée et le rein, entraînant en particulier des lésions hépatiques et neurologiques. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent après l'âge de 6 ans.

La maladie de Wilson se révèle chez environ 45 % des patients par des symptômes hépatiques (hépatite aiguë, hépatite fulminante, hépatite chronique active ou cirrhotique), chez 35 % des patients par des signes neurologiques et chez 10 % des patients par des troubles psychiatriques. Les formes neurologiques associent, à des degrés variables, tremblements, dysarthrie, dystonie, troubles de l'écriture et de la déglutition. Les autres symptômes consistent en une anémie hémolytique, des fractures osseuses, une arythmie, une tubulopathie proximale. L'anneau de Kaiser-Flescher est un anneau vert-brun au niveau de la cornée, caractéristique de la maladie de Wilson. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées⁴.

Les anomalies du métabolisme du cuivre consistent en une diminution de la céruloplasminémie (<0,1 g/L) et une augmentation de la cuprurie des 24h basale (>100 µg/j) ou après 900 mg de D pénicillamine (>1 500 µg/j) et/ou un dosage du cuivre hépatique (> 250 µg/g sur PBF) ; le dosage du cuivre échangeable se réalise dans les laboratoires du Centre de référence (à Lyon et à Paris) et dans certains centres de compétences. Il permet le calcul du REC (ratio cuivre échangeable/cuivre total) qui quand il est supérieur à 18,5% est très évocateur alors qu'une valeur <10% permet d'exclure le diagnostic ;

La mise en évidence de mutations du gène *ATP7B* confirme le diagnostic.

L'enquête familiale permet de traiter précocement les formes asymptomatiques. Réalisée dès l'âge de 3 ans, elle comprend un bilan sérique (ALAT, ASAT, INR ou TP, NFS-plaquettes, céruloplasminémie, cuprémie), une cuprurie des 24h et une analyse moléculaire.

Toute personne nouvellement diagnostiquée doit être traitée. Il s'agit d'un traitement d'entretien qui doit impérativement être suivi à vie. Un traitement précoce au stade asymptomatique permet d'éviter la survenue de complications hépatiques irréversibles (cirrhoses) et neurologiques.

L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables.

Les traitements spécifiques de la maladie de Wilson sont les chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et trientine) et les sels de zinc (qui bloquent l'absorption intestinale du cuivre). Un régime alimentaire (éviction des aliments riches en cuivre comme le foie, fruits de la mer...) est associé à ce traitement médical. L'acétate de zinc (WILZIN) (et le sulfate de zinc) est utilisé habituellement seul dans les formes présymptomatiques ou en association à la D-Pénicillamine. Les deux chélateurs du cuivre disponibles sont la D-pénicillamine (TROLOVOL), pouvant être mal toléré, et la trientine (triéthylènetétramine ou TETA). L'effet chélateur attendu, chez l'adulte, est similaire entre D-pénicillamine et trientine. Il dépend, du tableau clinique, du stade de la maladie et de la tolérance du traitement. Selon les recommandations de l'EASL de 2012 et l'EPAR, l'arrêt du traitement par D-pénicillamine lié à la survenue d'effets indésirables est observé chez 20 à 30% des patients traités.

³ Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Orphanet (Maladie de Wilson). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=905. Consulté le 01/03/2019.

⁴ GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE. Maladie de Wilson. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Janvier 2008.

Les effets indésirables de la trientine sont moins documentés que ceux de la D-pénicillamine ; le sulfate de zinc est mieux toléré (d'après le RCP de WILZIN et en dehors de nausée en début de traitement). La trientine est disponible en France en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine et dans le cadre d'une ATU nominative.

Une aggravation des symptômes cliniques, y compris une détérioration neurologique, peut survenir au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre libre sérique. Une surveillance étroite s'impose pour optimiser la dose ou adapter le traitement si nécessaire.

Un indice fiable pour la surveillance du traitement est la détermination du taux de cuivre libre sérique, calculé par la différence entre les taux de cuivre total et de cuivre lié à la céruloplasmine (la concentration usuelle de cuivre libre sérique étant généralement de 100 à 150 microgrammes/L). Le traitement chélateur entraînant une augmentation du taux de cuivre urinaire, la cuprurie peut ne pas précisément refléter la surcharge en cuivre dans l'organisme ; elle est utile et utilisée pour apprécier l'observance du traitement médical.

Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique. Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée au cas par cas^{5,6}.

L'éducation thérapeutique permet de veiller à la bonne compréhension du traitement du patient et de ses proches. L'information doit porter notamment sur les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation, les traitements prescrits et leurs effets indésirables, la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats, l'importance de l'observance thérapeutique à vie, les conseils diététiques (aliments pauvres en cuivre). La prise en charge des patients est organisée par les centres de référence.

Le besoin médical, dans la maladie de Wilson et en cas d'intolérance à la D-pénicillamine, est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (CUPRIOR à base de trientine), la seule alternative étant la trientine. Par ailleurs, une meilleure observance à ce traitement « à vie » doit être recherchée⁷. Il persiste un besoin à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans cette maladie.

⁵ Conseils de prise en charge de la maladie de Wilson. Collège National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHG). Fiche GENMAD. Rédacteurs : O. Guillaud, A. Lachaux, septembre 2017.

⁶ Le Protocole National de Diagnostic et de Soins de la maladie de Wilson est téléchargeable sur le site de l'HAS : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_wilson_web_revu_afssaps.pdf.

L'association de patients Bernard Pépin a pour site : <http://www.abpmaladiewilson.fr/>

⁷ Jacquelet E., Poujois F., Woimant F. Complexité de l'observance médicamenteuse dans la maladie de Wilson. Les 5èmes rencontres des maladies rares, novembre 2017.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CUFENCE sont les thérapeutiques utilisés dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans ne tolérant pas la D-pénicillamine.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CUPRIOR 150 mg, comprimé pelliculé (trientine tétrachlorhydrate) <i>GMP-Orphan SA</i>	Oui	CUPRIOR est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.	27/02/2019	Important	Compte tenu de l'absence de donnée clinique d'efficacité ou de tolérance (statut de médicament hybride), la Commission considère que CUPRIOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la spécialité de référence TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR 300 mg, gélule.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement de la maladie de WILSON, **WILZIN 25 mg et 50 mg, gélules** (Lab. ORPHAN EUROPE) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il est utilisé soit en monothérapie chez les patients sans ou avec peu de symptômes et en traitement d'entretien, soit d'emblée comme traitement symptomatique en association avec la D-pénicillamine.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Un régime pauvre en cuivre est préconisé en association au traitement par agent chélateur.

A noter que la transplantation hépatique est envisageable en cas d'atteintes hépatiques fulminantes, de cirrhoses décompensées ou d'atteintes neurologiques ne répondant au traitement médical par agent chélateur. Dans la mesure où la transplantation est un traitement de recours, elle n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de CUFENCE.

► Conclusion

Le seul comparateur cliniquement pertinent de CUFENCE est CUPRIOR, également à base de trientine.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM.
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non	
Belgique	Non	
Espagne	Non	
Italie	Evaluation en cours	Celle de l'AMM.
Etats-Unis	Non	
Suède	Oui	Celle de l'AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CUFENCE repose sur une étude clinique UNV-TRI-002 de phase 2 réalisée chez des patients atteints de la maladie de Wilson et ayant arrêté la D-Pénicillamine. Elle a comporté deux parties :

- une partie multicentrique rétrospective, ouverte non comparative réalisée chez 81 patients dont l'objectif était d'évaluer notamment (pas de critère principal de jugement au cours de cette phase) l'évolution clinique des atteintes hépatiques et neurologiques, le délai jusqu'à l'arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable et/ou d'une réponse insuffisante, le profil de tolérance et les réserves en cuivre après 6 à 48 mois de traitement par dichlorhydrate de trientine ;
- une partie prospective monocentrique, ouverte non comparative réalisée chez les patients ayant terminé la partie rétrospective et dont l'objectif principal était d'évaluer les atteintes hépatiques et neurologiques après 2 mois de traitement supplémentaire par dichlorhydrate de trientine. Cette partie a été considérée comme « support » selon le rapport d'évaluation de l'EMA⁸.

Des données observationnelles ont été également présentées par le laboratoire ; elles sont présentées succinctement, leur méthodologie ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet notamment (cf. chapitre Données d'utilisation). Les données issues de l'ATU sont également fournies.

Selon le rapport d'évaluation de l'EMA, aucune étude n'a évalué la relation dose/schéma de titration et les paramètres pharmacocinétiques du dichlorhydrate de trientine chez l'enfant et chez l'adulte. La posologie de l'AMM se base sur l'usage médical établi de la trientine avec un recul de 30 ans d'utilisation et sur les recommandations des experts. L'EMA a cependant conditionné l'octroi de l'AMM à la réalisation d'une étude post-AMM (PAES) (cf. Programme d'études) dont les objectifs seront d'évaluer l'efficacité jusqu'à 24 mois de traitement et de fournir des données évaluant la relation dose-réponse au cours de la phase de titration.

⁸ Assessment report Cufence. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 29 May 2019. EMA/330602/2019.

07.1 Efficacité

7.1.1 Partie rétrospective, ouverte et non comparative de l'étude UNV-TRI-002

Référence													
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02426905												
Objectif principal de l'étude	Evaluer de manière non comparative l'efficacité et le profil de tolérance de la trientine dichlorhydrate.												
Type de l'étude	Étude de phase 2/4, multicentrique, ouverte, non contrôlée.												
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 15/07/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/04/2017. Données jusqu'à 48 mois de patients sous traitement par trientine, provenant de quatre centres dans 4 pays (pas de centre en France) : Allemagne, Grèce, Italie et Royaume-Uni.												
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - 1 à 90 ans - Diagnostic de maladie de Wilson établi par le médecin en se basant sur un score de Ferenci > 3 - Patient recevant le dichlorhydrate de trientine <u>depuis au moins 6 mois</u> et ayant interrompu un traitement par D-pénicillamine (prescrit en 1^{ère} intention). 												
Schéma de l'étude	<p>Partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002</p> <pre> graph TD A[Patients atteints de la maladie de Wilson ayant arrêté la D-penicillamine recrutés dans 4 centres spécialisés (n=81)] --> B[Exclus (n'ont pas satisfait à tous les critères d'inclusion) (n=4)] A --> C[Population en intention de traiter (n=77)] C --> D[Durée médiane du traitement 56,7 mois] </pre>												
Traitements étudiés	Tous les patients ont reçu des gélules de 300 mg de dichlorhydrate de trientine (équivalent à 200 mg de trientine fraction base).												
Critère de jugement principal	<p>Aucun critère d'évaluation principal n'a été identifié pour l'étude.</p> <p>L'étude a consisté à rapporter les données cliniques suite à une revue rétrospective des données cliniques disponibles dans les centres ayant pris en charge les patients inclus qui recevaient depuis au moins 6 mois le dichlorhydrate de trientine.</p> <p>Les critères évalués, <u>à caractère exploratoire</u>, rapportés à 6, 12, 24, 36 et 48 mois et au dernier point temporel disponible, sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - évolution clinique de la maladie hépatique, basée sur le statut de la fonction hépatique au moment de l'instauration du dichlorhydrate de trientine et les scores de l'investigateur (c'est-à-dire l'évaluation par l'investigateur de l'évolution clinique des symptômes hépatiques sur une échelle de 1 à 5) - évolution clinique de la maladie neurologique, basée sur le statut neurologique au moment de l'instauration de la trientine et les scores de l'investigateur (c'est-à-dire l'évaluation par l'investigateur de l'évolution clinique des symptômes neurologiques à l'aide d'un score de 1 à 5). <p>Critères de notation de l'investigateur dans l'étude UNV-TRI-002</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Statut clinique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Inchangé</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Amélioration sans atteindre la normale</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Amélioration jusqu'à la normale</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Asymptomatique pendant la durée du traitement</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Aggravation</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Statut clinique	1	Inchangé	2	Amélioration sans atteindre la normale	3	Amélioration jusqu'à la normale	4	Asymptomatique pendant la durée du traitement	5	Aggravation
Score	Statut clinique												
1	Inchangé												
2	Amélioration sans atteindre la normale												
3	Amélioration jusqu'à la normale												
4	Asymptomatique pendant la durée du traitement												
5	Aggravation												

	<ul style="list-style-type: none"> - évaluation du stockage et du métabolisme du cuivre par une comparaison des résultats des analyses disponibles (mesure de la concentration en cuivre dans les urines sur 24 heures, concentration en céropasmine sérique et cuivre sérique) par rapport aux valeurs connues au moment de l'instauration du médicament. - Délai jusqu'à l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables. - Délai jusqu'à l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables et/ou d'une réponse inadéquate (incapacité à stabiliser ou à inverser les signes et symptômes). - Recueil des événements indésirables et effets indésirables.
Taille de l'échantillon	Aucun calcul de nombre de sujets nécessaires basé notamment sur la taille d'effet attendu n'a été fait. La taille de l'échantillon a été fixée à environ 90 patients (selon le nombre de patients potentiellement éligibles dans les centres participants).
Méthode d'analyse des résultats	Population d'analyse : patients inclus Les résultats sont de nature descriptive (pas de comparaison statistique possible du fait de la méthodologie employée). Des modifications du protocole ont été faites en cours d'étude : notamment la date d'inclusion n'a pas été celle de la mise sous traitement par trientine mais celle du consentement du patient.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 81 patients ont été inclus pour la phase rétrospective de l'étude. Quatre patients ont été exclus de l'analyse par la suite, ceux-ci n'ayant pas reçu de dichlorhydrate de trientine (CUFENCE) mais un autre sel de trientine. Les résultats rapportés concernent donc 77 patients.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients a été de 35,6 ans. Les femmes ont été plus nombreuses que les hommes (59,7 % vs 40,3 %). Parmi les 77 patients inclus, 16 (20,8 %) étaient âgés de moins de 18 ans.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002

Caractéristiques	Total (N =77)
Age (an)	
N	77
Moyenne (ET)	35,6 (17,74)
Médiane (min, max)	35,0 (8 ; 67)
Sexe, n (%)	
Hommes	31 (40,3)
Femmes	46 (59,7)

Le diagnostic de la maladie de Wilson était corroboré par les résultats du dépistage familial chez 18 patients (23,4 %). Un score total de Ferenci était supérieur à 3 pour tous les patients, confirmant le diagnostic de la maladie de Wilson. Tous avaient déjà reçu un traitement par D-pénicillamine avec une durée de traitement rapportée chez 20 patients (sur les 77 patients) de 10,3 (\pm 25,41) mois. La raison principale de l'arrêt du traitement par D-Pénicillamine était la survenue d'effets indésirables (chez 58 patients, soit 75,8% de l'effectif).

Traitements concomitants :

Environ 95 % des patients ont signalé la prise d'autres médicaments, notamment des suppléments minéraux (51,9 % des patients) et des vitamines (45,5 %). A noter qu'une prise de zinc a été rapportée chez plus de la moitié des patients : 22,1% des patients ont reçu de l'acétate de zinc (N=17), 20,8% du sulfate de zinc (N=16) et 9,1 % du zinc sel (non précisé ; N=7). Or le zinc est un traitement possible de la maladie de Wilson.

► Évolution clinique des symptômes hépatiques

Sous dichlorhydrate de trientine, les symptômes hépatiques se sont normalisés chez 17 patients (22,1 %) et améliorés sans se normaliser chez 21 patients (27,3 %). Le statut hépatique s'est amélioré chez 38 patients (49,4 %), 27 patients (35,1 %) étant asymptomatiques, 8 patients (10,4 %) ayant des symptômes inchangés et 4 patients (5,2 %) ayant eu une aggravation de leurs symptômes.

Il est notable que 65 % des patients disposaient de ces données à 24 mois, et 45 % à 4 ans.

Les résultats de l'évolution des symptômes hépatiques étaient généralement similaires après 6, 12, 24, 36 et 48 mois de traitement (cf. tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2. Evolution des symptômes hépatiques dans la partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002

Évaluation	Proportion de patients					
	Mois 6	Mois 12	Mois 24	Mois 36	Mois 48	Dernier suivi
N	60	56	50	41	35	77
Inchangé	20 %	17,9 %	18,0 %	14,6 %	14,3 %	10,4 %
Amélioration sans atteindre la normale	33,3 %	32,1 %	26,0 %	31,7 %	31,4 %	27,3 %
Normalisation	8,3 %	10,7 %	14,0 %	14,6 %	22,9 %	22,1 %
Asymptomatique tout au long du traitement	35,0 %	35,7 %	42,0 %	36,6 %	31,4 %	35,1 %
Aggravation	3,3 %	3,6 %	0 %	2,4 %	0 %	5,2 %

► Évolution clinique des symptômes neurologiques

Les symptômes neurologiques se sont normalisés chez 2 patients (2,6 %) et améliorés sans se normaliser chez 9 patients (11,7 %).

Le statut neurologique s'est amélioré chez un total de 11 patients (14,3 %), 36 patients (46,8 %) étant asymptomatiques, 28 patients (36,4 %) ayant des symptômes inchangés et 2 patients (2,6 %) ayant eu une aggravation de leurs symptômes. Les résultats neurologiques étaient similaires après 6, 12, 24, 36 et 48 mois de traitement.

Il est notable que 65 % des patients disposaient de ces données à 24 mois, et 45 % à 4 ans.

Les résultats de l'évolution des symptômes neurologiques étaient généralement similaires après 6, 12, 24, 36 et 48 mois de traitement (cf. tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3. Evolution des symptômes neurologiques dans la partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002

Évaluation	Proportion de patients					
	Mois 6	Mois 12	Mois 24	Mois 36	Mois 48	Dernier suivi
N	60	56	49	39	34	77
Inchangé	43,3 %	41,1 %	40,8 %	38,5 %	29,4 %	36,4 %
Amélioration sans atteindre la normale	11,7 %	12,5 %	12,2 %	17,9 %	14,7 %	11,7 %
Normalisation	1,7 %	1,8 %	2,0 %	0 %	2,9 %	2,6 %
Asymptomatique tout au long du traitement	41,7 %	44,6 %	44,9 %	43,6 %	52,9 %	46,8 %
Aggravation	1,7 %	0 %	0 %	0 %	0 %	2,6 %

► Stockage et métabolisme du cuivre

Les données disponibles pour les paramètres liés au cuivre ont fourni des informations limitées sur l'efficacité. La variation de l'excrétion de cuivre dans les urines sur 24 heures au cours du traitement par trientine n'a pu être déterminée que chez 10 patients, 7 patients ayant une diminution mais 3 patients une augmentation.

Une analyse en sous-groupe a aussi été réalisée pour la mesure de l'excrétion de cuivre dans les urines (ECU) et celle de la concentration de cuivre non lié à la céruloplasmine (NC) à divers points temporels, chez des patients prenant le dichlorhydrate de trientine dans les 48 heures précédant le

recueil des urines et chez des patients sans traitement depuis au moins 48 heures avant le recueil des urines. Ces mesures ont globalement diminué entre la valeur de référence et le dernier suivi. La comparaison entre les deux groupes (sous et hors traitement) n'a pas été faite en raison de la faible taille de l'effectif ; le caractère post-hoc de ces données ne permet pas de tirer de conclusion.

7.1.2 Partie prospective, ouverte, non comparative de l'étude UNV-TRI-002

La partie prospective de l'étude UNV-TRI-002 a été réalisée en réponse à une demande de l'Institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux. Un amendement au protocole a été fait pour prévoir le suivi prospectif des patients de la phase rétrospective. **Les données issues de la partie prospective de l'étude UNV-TRI-002 ont été considérées par l'EMA seulement comme des données « supports » lors de l'évaluation européenne (Cf. EPAR, p 64/96).**

Référence	Amendement allemand spécifique de l'étude UNV-TRI-002 Professeur Dr. Med. Karl Heinz Weiss, Universitätsklinik Heidelberg, Medizinische Klinik IV, Département de gastroentérologie, d'hépatologie et des maladies métaboliques, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Allemagne
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02426905
Objectifs de l'étude	Les objectifs spécifiques à la partie prospective ont été d'évaluer : <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution des symptômes hépatiques et celle des symptômes neurologiques (premier objectif déclaré). - la proportion de patients ayant une maladie de Wilson stable après 12 mois de traitement par dichlorhydrate de trientine. - la qualité de vie. - les paramètres sériques et urinaires du métabolisme du cuivre.
Type de l'étude	Etude de phase IV monocentrique, prospective, ouverte et non contrôlée.
Date et durée de l'étude	Inclusion dans un seul centre (en Allemagne) entre le 15 juillet 2016 et le 15 mars 2017 avec un suivi maximum des patients de 12 mois.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients inclus et ayant terminé la phase rétrospective de l'étude UNV-TRI-002. - Patients recevant du dichlorhydrate de trientine (300 mg de trientine, équivalent à 200 mg de trientine fraction base). - Test de grossesse négatif.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la trientine. - Anémie grave.
Schéma de l'étude	<p>Schéma de l'étude UNV-TRI-002 avec la partie prospective de l'étude :</p> <pre> graph TD A[Patients atteints de la maladie de Wilson ayant arrêté la D-penicillamine recrutés dans 4 centres spécialisés (n=81)] --> B[Exclus (n'ont pas satisfait à tous les critères d'inclusion) (n=4)] A --> C[Population en intention de traiter (n=77)] C --> D[Inclus dans l'étude prospective (n=52)] D --> E[Inclus dans la population de l'ensemble d'analyse (n=51)] D --> F[Exclus En raison de retrait du consentement (n=1)] subgraph Retrospective A B C end subgraph Prospective D E F end C -.-> D </pre>

Traitements étudiés	Tous les patients ont reçu des gélules de 300 mg de dichlorhydrate de trientine (équivalent à 200 mg de trientine fraction base).
Critères de jugement principaux	<p>Compte tenu de la méthodologie utilisée, ces critères sont exploratoires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution clinique des symptômes neurologiques et hépatiques à 6 et à 12 mois après l'inclusion. <p>L'évaluation a été faite par l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à l'aide de l'échelle décrite et utilisée au cours de la phase rétrospective. Un patient était considéré comme répondeur s'il avait obtenu une note ≤ 4 à la visite pour le score neurologique et hépatique de l'investigateur. Le patient était considéré comme non-répondeur s'il avait obtenu une note de 5 pour un score ou les deux scores ou s'il avait interrompu l'étude avant la visite à 12 mois. - L'évaluation des symptômes neurologiques a été également faite par le sous-score neurologique de l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Wilson (UWDRS)^{9,10,11}.
Critères secondaires	<p>Les autres critères évalués, à 6 et à 12 mois, ont été les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - évolution clinique de la maladie hépatique d'après le score de l'investigateur et le statut hépatique au moment de l'inclusion, évalué en utilisant l'indice du rapport ASAT sur plaquettes (APRI) basé sur l'ASAT, le sexe, la numération plaquettaire ; le Score de Child-Pugh basé sur l'INR, la bilirubine totale, l'albumine, l'encéphalopathie hépatique et les varices oesophagiennes ; le score FIB4 basé sur l'âge, l'ALAT, l'ASAT et la numération plaquettaire ; le modèle de maladie hépatique au stade terminal (MELD) basé sur l'INR, la bilirubine totale, la créatinine et le sodium ; le score de Nazer modifié basé sur l'albumine, l'ASAT, la bilirubine totale, l'INR et les leucocytes ; un fibroscan - évolution clinique de la maladie neurologique d'après le score de l'investigateur et valeur du sous-score neurologique de l'échelle UWDRS, à 6 et à 12 mois). - stockage et métabolisme du cuivre, à 6 et à 12 mois, évalués par la valeur d'un ou plusieurs des paramètres suivants : excrétion de cuivre dans les urines sur 24 heures, céroplasmine sérique et cuivre sérique. - qualité de vie : évalué à l'aide d'un questionnaire (non précisé).
Taille de l'échantillon	<p>Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires prenant notamment en compte la taille d'effet attendu n'a été fait.</p> <p>La taille de l'échantillon a été fixée à 55 patients (nombre de patients potentiellement éligibles dans le centre participant).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse : patients inclus pour le suivi.</p> <p>Les résultats sont de nature descriptive (pas de comparaison statistique possible du fait de la méthodologie employée).</p>

Résultats :

Effectifs

Le suivi entre le 15 juillet 2016 et le 15 mars 2017 a concerné 52 patients. Parmi eux, 51 (98,1 %) ont été inclus dans la population analysée (refus de consentement d'un patient).

⁹ Les symptômes hépatiques et neurologiques de l'étude prospective ont été notés par le médecin du patient comme : asymptomatique, inchangé, amélioré mais pas normal, amélioré à la normale ou aggravé. De plus, le système de notation de l'investigateur a été évalué à l'aide de l'échelle UWDRS développée pour évaluer différents aspects de la maladie de Wilson. Cette échelle évalue le statut neurologique ajusté spécifiquement pour la maladie de Wilson. Elle comprend trois dimensions : la conscience, le handicap du patient et les signes neurologiques.

¹⁰ Leinweber, B; Moller JC; Scherag, A; Reuner AGPLC. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23:54-62.

¹¹ Członkowska, A; Litwin, T; Dziezyc K; Karlinski M; Bring, J; Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson's disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol* 2018;18:34.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus était de 42,3 (+/- 14,5) ans et 35 étaient des femmes (soit 67,3 % de l'effectif).

Traitements concomitants :

Tous les patients ont reçu un traitement concomitant pendant l'étude. Les co-traitements les plus fréquemment signalés (> 30 %) ont été des compléments minéraux (50 % des patients), des vitamines (36,5 % des patients) et des anti-inflammatoires et antirhumatismaux (34,6 % des patients).

► Critères de jugement principal : évolution clinique des symptômes hépatiques et neurologiques d'après le score de l'investigateur

Maladie hépatique

Parmi les 51 patients traités par dichlorhydrate de trientine, 50 (98 %) ont été considérés comme étant répondeurs. Pour rappel, une réponse hépatique inadéquate était définie notamment par la progression vers une greffe de foie, une augmentation supérieure à deux fois la valeur usuelle ou à deux fois le niveau de référence d'au moins deux des trois enzymes suivants (ASAT, ALAT, GGT) et une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre sur 24 heures (voir tableau 4).

Aucun patient n'avait de réponse hépatique inadéquate à l'inclusion et après 6 mois de suivi ; 1 patient a eu une réponse hépatique inadéquate après 12 mois (augmentation d'au moins 2 des 3 enzymes hépatiques et de l'excrétion urinaire du cuivre).

Une maladie hépatique stable a été constatée chez 96,1 % des patients à 6 mois et chez 98 % des patients à 12 mois. Aucun des patients suivis n'a bénéficié d'une greffe de foie pendant l'étude.

Tableau 4 : Variation des symptômes hépatiques au cours de la phase prospective de UNV-TRI-002

Évaluation	Proportion de patients après 6 mois de suivi	Proportion de patients après 12 mois de suivi
Normalisation	2 %	3,9 %
Amélioration sans atteindre la normale	9,8 %	11,8 %
Asymptomatique tout au long du traitement	49 %	49 %
Inchangé	35,3 %	33,3 %
Aggravation des symptômes	3,9 %	2 %

Maladie neurologique : elle a été stable chez tous les patients après 6 mois et chez 98 % des patients après 12 mois de suivi.

Un patient (2 %) avait une réponse neurologique inadéquate entre l'inclusion et la fin du suivi à 12 mois ; l'atteinte neurologique s'est aggravée chez un patient après 12 mois de suivi néanmoins. Le statut neurologique de 31 patients (60,8 %) est resté inchangé après 6 mois de suivi ainsi que celui de 24 patients (47,1 %) après 12 mois de suivi ; 19 patients (37,3 %) étaient asymptomatiques après 6 mois et 24 patients (47,1 %) après 12 mois.

Tableau 5 : Variation des symptômes neurologiques au cours de la phase prospective de UNV-TRI-002

Évaluation	Proportion de patients après 6 mois de suivi	Proportion de patients après 12 mois de suivi
Normalisation	0 %	0 %
Amélioration sans atteindre la normale	2 %	3,9 %
Asymptomatique tout au long du traitement	37,3 %	47,1 %
Inchangé	60,8 %	47,1 %
Aggravation des symptômes	0 %	2 %

► Critères de jugement secondaires (évalué par l'investigateur)

Ces résultats sont exploratoires et présentés à titre informatif. Il s'agissait de critères secondaires et exploratoire compte tenu de la méthodologie utilisée (pas de groupe contrôle, étude ouverte). **Compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.**

- **Evolution de la maladie neurologique selon l'échelle UWDRS :**

L'évolution des symptômes neurologiques a été faite également à l'aide de l'échelle UWDRS.

Tableau 6 : Évaluation neurologique selon l'échelle UWRS au cours de la phase prospective de UNV-TRI-002

Évaluation	Mois 6	Mois 12
Valeurs de l'échelle UWDRS*, moyenne (ET)	9,7 (23,85)	8,8 (22,86)
Variation par rapport à la référence du sous-score I (évaluation de la conscience)**, moyenne (ET)	- 0,1 (0,73)	- 0,1 (0,81)
Variation par rapport à la référence du sous-score II (items signalés par les amis ou la famille)**, moyenne (ET)	- 1,7 (2,67)	- 2,5 (4,52)
* Total des sous-scores I, II et III (examen neurologique évalué par l'investigateur) ; ** 0 correspond à l'absence de symptôme		

- **Stockage et métabolisme du cuivre :**

L'excrétion moyenne basale de cuivre dans les urines sur 24 heures, les concentrations de cuivre sérique et de cuivre non lié à la céruloplasmine ont été similaires après 6 et 12 mois (tableau 7).

Tableau 7 : Évaluation des niveaux de cuivre dans l'étude prospective UNV-TRI-002

Évaluation	Mois 6 (µmol/l)	Mois 12 (µmol/l)
Cuivre basal dans les urines sur 24 heures	4,011 (2,0863)	4,452 (3,4655)
Cuivre sérique	4,648 (2,9990)	4,753 (3,6092)
Cuivre non lié à la céruloplasmine	1,1542 (0,92618)	0,9051 (0,88075)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée au cours de la partie prospective de l'étude UNV-TRI-002 dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle EQ-5D-3L (EQ-5D niveau 3), outil descriptif d'états de qualité de vie liés à la santé comprenant cinq dimensions (mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/gêne, anxiété/dépression), chacune pouvant présenter une réponse parmi trois. L'EQ-5D-3L est rempli par le patient ou l'accompagnant. Les réponses peuvent se décliner en trois niveaux de gravité (aucun problème, quelques problèmes ou problèmes graves) dans une dimension EQ-5D particulière. L'EQ-5D-Y est une version de l'EQ-5D-3L pour les enfants et les adolescents âgés de 7 à 12 ans remplie par eux-mêmes.

La qualité de vie étant un critère exploratoire dans l'étude et compte tenu de la méthodologie employée (absence de groupe contrôle, étude ouverte) ces résultats ne sont pas robustes.

Compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002

Au total, 77 patients ont été inclus dans la partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002.

Les patients ont été traités par trientine pendant 73,3 mois en moyenne (ET : 74,76).

La durée médiane du traitement par trientine a été de 56,7 mois, avec un minimum de 6 mois et un maximum de 307 mois.

La durée moyenne (ET) du traitement chez les patients âgés de < 18 ans (n = 16) a été de 35,9 (23,87) mois (plage de 5 à 75 mois) et chez ceux âgés de > 18 ans, de 92,0 (85) mois (plage de 9 à 307 mois).

La dose totale moyenne (ET) de trientine par jour chez les patients âgés de < 18 ans était de 629,7 (168,36) mg, avec un minimum de 481 mg et un maximum de 879 mg ; la dose totale moyenne par jour chez les patients âgés de ≥ 18 ans était de 1 140 (409,84) mg avec un minimum de 530 mg et un maximum de 1 728 mg. (Les posologies font référence au sel de trientine).

Lors de la dernière observation individuelle disponible, le traitement par trientine se poursuivait chez 65 patients (84,4 %). Chez les patients qui avaient arrêté la trientine (N = 8), le délai médian avant l'arrêt du traitement a été de 46 mois (minimum 18 mois, maximum 92 mois).

► Événements indésirables (EI)

Globalement, le dichlorhydrate de trientine a été bien toléré dans l'étude UNV-TRI-002. Un total de 83,1 % des patients ont signalé un EI (tableau 8).

Un EI était considéré comme apparu sous traitement (EIAT) si sa date de début était égale ou postérieure à la date d'instauration de la trientine. Parmi les 77 patients, 48 (62,3 %) ont eu un EIAT. Au moins 19 patients (24,7 %) ont eu un EIAT lié à la trientine (effet indésirable ?). Deux EIAT liés à la trientine ont été signalés par plus d'un patient : des nausées chez 4 patients (5,2 %) et des douleurs abdominales chez 3 patients (3,9 %).

Un patient (1,3 %) a eu un EIAT lié à la trientine, une anémie, qui a entraîné l'arrêt du traitement.

Tableau 8 : Evénements indésirables dans la partie rétrospective de l'étude UNV-TRI-002

Type d'EI	Fréquence des EI (N = 77)
Patients avec un EI (y compris les EI avec la D-pénicillamine)	64 (83,1 %)
Patients avec un EI grave (y compris les EI avec la D-pénicillamine)	21 (27,3 %)
Patients avec un EIAT	48 (62,3 %)
Patients avec un EIAT grave	17 (22,1 %)
Patients avec des EI liés à la trientine	19 (24,7 %)
Patients ayant arrêté le traitement par trientine en raison d'EI	1 (1,3 %)

EI = événement indésirable ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse ; EIAT = événement indésirable apparu sous traitement.

► Événements indésirables graves

Des EIAT graves ont été rapportés chez 17 patients (22,1 %).

Des EIAT graves considérés comme liés à la trientine ont été rapportés chez 2 patients : une anémie ayant entraîné l'arrêt de la trientine, une occlusion intestinale et une augmentation des enzymes hépatiques. Dans ce dernier cas, la dose quotidienne de dichlorhydrate de trientine a été réduite (de 1 800 mg à 1 200 mg) et les EIG se sont résolus.

7.3.1.2 Partie prospective de l'étude UNV-TRI-002

► Événements indésirables

Au cours de cette partie de l'étude, 42 patients (80,8 %) ont signalé des EIAT ; chez 5 patients (9,6 %), ils ont été considérés comme étant liés au traitement.

Les principaux EIAT liés au traitement (tableau 9) rapportés ont été les suivants : augmentation des enzymes hépatiques (2 patients), leucopénie, nausée et tremblements. Le cas de leucopénie était de gravité modérée, les autres EIAT liés au traitement ont été jugés non graves.

Des EIAT graves ont été rapportés chez 8 patients (15,4 %). Aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement.

Tableau 9 : EIAT liés au traitement dans la partie prospective de l'étude UNV-TRI-002

Classe de système d'organes, terme préconisé	Fréquence (n = 77)
Patients avec un EIAT lié à la trientine	5 (9,6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	1 (1,9 %)
Leucopénie	1 (1,9 %)
Affections gastro-intestinales	1 (1,9 %)
Nausées	1 (1,9 %)
Investigations	2 (3,8 %)
Augmentation des enzymes hépatiques	2 (3,8 %)
Affections du système nerveux	1 (1,9 %)
Tremblements	1 (1,9 %)

EIAT = événement indésirable apparu sous traitement Un EI était défini comme apparu sous traitement si sa date de début était égale ou postérieure à l'inclusion (partie prospective). Les patients n'étaient comptés qu'une seule fois par traitement pour chaque type d'EI

7.3.1.3 Données de littérature

- Walshe, 1982¹² a rapporté l'utilisation de la trientine chez 20 patients atteints de la maladie de Wilson qui avaient développé une intolérance grave à la D-pénicillamine. Chez la plupart des patients, les événements indésirables associés à la D-pénicillamine se sont résorbés avec la trientine. La néphrite à complexes immuns et la dyscrasie des plaquettes et des globules blancs ont répondu à l'arrêt de la D-pénicillamine et ne sont pas réapparues avec le traitement par trientine. Aucun autre signe ou symptôme toxique n'a été observé.
- Les dossiers médicaux d'enfants atteints de la maladie de Wilson diagnostiqués dans un centre européen entre 1981 et 2006¹³ et sous trientine après avoir été traités par D-pénicillamine ont été analysés rétrospectivement. La trientine a été arrêtée chez 3 enfants sur 13 en raison d'une éruption allergique, d'une faible excrétion de cuivre (3,9 ans après le début du traitement par trientine) et du besoin d'une greffe de foie (chez un patient potentiellement non observant) ; la trientine a été reprise chez le patient qui a arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée (après 5,1 ans de monothérapie au zinc) et a été bien tolérée.
- Le laboratoire a effectué une revue bibliographique évaluant l'impact des agents chélateurs sur les symptômes psychiatriques de la maladie de Wilson. Il en ressort l'absence de consensus sur l'effet de la trientine sur les symptômes psychiatriques¹⁴.

¹² Walshe J. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet. 1982;20:643-7.

¹³ Taylor, Rachel M.; Chen, Y; Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of literature. Eur J Pediatr 2008;168:1061-8.

¹⁴ Schaefer M. et al. Health-related quality of life and risk for depression. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016;40:349-56.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR de CUFENCE ne mentionne aucun « risque important identifié » ni « risque potentiel important ». Les informations manquantes concernent l'exposition au médicament pendant la grossesse et l'utilisation du médicament pendant l'allaitement et chez les nouveau-nés. Le plan de gestion des risques a recommandé des mesures de routine de minimisation des risques.

Il est indiqué que la prescription de ce médicament ne doit être faite que par des médecins spécialistes ayant de l'expérience dans la gestion de la maladie de Wilson. Les patients doivent demeurer sous surveillance médicale régulière et faire l'objet d'une surveillance appropriée des concentrations plasmatiques de cuivre, conformément à la pratique clinique établie.

7.3.3 Données issues des PSUR

Actuellement, six PSUR sur le dichlorhydrate de trientine ont été publiés depuis 1995. Le dernier couvre la période du 1er avril 2015 au 5 mars 2018.

Sachant que l'exposition estimée est de 796 patients par période de 3 ans, un total de 80 événements indésirables ont été signalés, dont 38 graves.

Selon le dernier PSUR, le risque de détérioration neurologique par les agents chélateurs du cuivre, confirmé, fait l'objet désormais d'une mise en garde (RCP et notice). Le RCP précise qu'une aggravation des symptômes neurologiques peut survenir au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre sérique libre pendant la réponse initiale au traitement. Il est possible que cet effet soit plus évident chez les patients présentant des symptômes neurologiques préexistants. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients pour déceler de tels signes et symptômes et d'envisager un ajustement minutieux pour atteindre la dose thérapeutique recommandée et de réduire la dose au besoin.

7.3.4 Données issues du RCP

Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la trientine. Le RCP précise que « des nausées peuvent survenir fréquemment au début du traitement et, parfois des éruptions cutanées peuvent survenir. Des cas de duodénite et de colite sévère ont été rapportés. Une détérioration neurologique peut survenir au début du traitement. »

De plus, le RCP indique que :

- la prudence est recommandée en cas de relais d'une autre formulation de trientine, car il existe différents sels de trientine qui peuvent avoir une teneur en trientine (base) différente et une biodisponibilité différente. Un ajustement de la dose peut être nécessaire.
- la trientine est un agent chélateur qui diminue les taux de fer sérique. Une supplémentation en de fer peut être nécessaires dans certains cas. Toute administration concomitante de fer par voie orale doit se faire à distance de celle de la trientine.
- l'association de trientine et de zinc n'est pas recommandée. Il n'existe que des données limitées sur une administration concomitante et aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.
- chez les patients ayant reçu un traitement antérieur à la D-pénicillamine, des réactions de type lupus ont été signalées lors d'un traitement ultérieur à la trientine ; toutefois, il n'est pas possible de déterminer s'il existe un lien de causalité avec la trientine.
- des ajustements posologiques de la dose de trientine doivent être envisagés en cas de signes d'efficacité réduite tels qu'une augmentation (persistante) du taux des enzymes hépatiques et une aggravation des tremblements. Lorsque les doses de trientine sont ajustées, il convient de le faire très progressivement. La dose de trientine peut également être réduite en cas d'effets indésirables de la trientine, tels que des troubles gastro-intestinaux et des changements hématologiques.

Populations particulières

- Comme pour tous les agents anti-cuivre, un excès de ce traitement entraîne un risque de carence en cuivre particulièrement nocif pour les enfants et les femmes enceintes, car le cuivre est nécessaire pour garantir une croissance et un développement mental satisfaisants. Par conséquent, il convient de surveiller les manifestations de surdosage.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique traités par la trientine, le contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie doit être effectué régulièrement. Une surveillance étroite de la fonction rénale et/ou hépatique est également recommandée chez ces patients.

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Autres données observationnelles (en dehors de l'étude UNV-TRI-002)

Une veille bibliographique a été faite par le laboratoire jusqu'à mai 2017. Le laboratoire a pris en compte une douzaine d'études cliniques portant sur l'utilisation de la trientine dans le traitement de la maladie de Wilson, plus de 12 études de cas et plus de 20 revues. Sont rapportés les données suivantes :

Chez l'adulte :

- Les conséquences cliniques de l'arrêt de la D-pénicillamine sont mises en évidence dans un rapport de cas étudié (Schienberg, 1987¹⁵) : 11 patients ont décidé d'arrêter leur traitement après avoir été traités efficacement par D-pénicillamine pendant 3 à 19 ans. Huit sont décédés des suites d'une décompensation hépatique ou d'une hépatite fulminante après une moyenne de 2,6 ans. Chez 13 autres patients, le médecin a arrêté l'administration de la D-pénicillamine en raison d'événements indésirables graves mais l'a remplacée par la trientine (1,0 à 1,5 g/jour). Tous ces patients sauf un (décès non dû à une progression de la maladie) étaient en vie à la date de publication (2 à 15 ans plus tard).
- Plusieurs études suggèrent que la trientine réduirait les symptômes toxiques associés à la D-pénicillamine. L'un des premiers rapports sur l'utilisation du dichlorhydrate de trientine dans le traitement de la maladie de Wilson concernait 20 patients¹⁶ ayant une intolérance grave à la D-pénicillamine et décrivaient leur prise en charge ultérieure avec l'agent chélateur actif par voie orale, la trientine. Le stade de la maladie variait d'une maladie pré-symptomatique à une maladie neurologique ou hépatique grave, incluant également des patients ne recevant plus de cuivre. Le dichlorhydrate de trientine a permis d'inverser ces effets indésirables. L'auteur a indiqué que, pour les patients non traités auparavant, la réponse clinique au dichlorhydrate de trientine était aussi efficace que celle à la D-pénicillamine pour inverser les lésions neurologiques. Cette étude suggère donc que le dichlorhydrate de trientine constituerait un traitement de remplacement efficace.
- Les données d'une analyse rétrospective¹⁷ menée dans des centres de soins tertiaires en Allemagne et en Autriche et le registre EUROWILSON ont suggéré également l'efficacité du dichlorhydrate de trientine en traitement de 2^{ème} intention, après la D-pénicillamine. Dans cette étude, 103 patients ont reçu du dichlorhydrate de trientine après l'échec de la D-pénicillamine. Parmi eux, 30,1 % de tous les patients et 68,9 % des patients symptomatiques ont eu une amélioration hépatique et 25,2 % de tous les patients et 51 % des patients symptomatiques ont eu une amélioration neurologique.

¹⁵ Schienberg, H; Jaffe, M; Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. N Engl J Med. 1987;317:209-2013.

¹⁶ Kim, B; Chung; SJ; Shin H. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's disease. Neurosci, J Clin 2013;20:606-8.

¹⁷ Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferencfoerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. Gastroenterology 2011;140:1189-98.

- Des données à long terme (Dahman, 1995¹⁸) ont suggéré également que le dichlorhydrate de trientine pouvait inverser les événements indésirables liés à la D-pénicillamine et à améliorer les symptômes de la maladie de Wilson (29). Le traitement par dichlorhydrate de trientine a été évalué chez 19 patients atteints de la maladie de Wilson, dont 17 patients intolérants à la D-pénicillamine et 2 patients recevant le dichlorhydrate de trientine comme traitement initial. Les patients recevant de la trientine en raison d'une intolérance à la D-pénicillamine ont changé de traitement suite à des effets indésirables, un manque d'amélioration clinique ou une aggravation des symptômes neurologiques. Tous les effets indésirables induits par la D-pénicillamine ont été résolus avec le traitement par dichlorhydrate de trientine. Treize patients recevaient toujours le dichlorhydrate de trientine au moment de la publication et la durée totale moyenne d'observation était de 8,5 ans/patient (de 4 mois à 17,5 ans). Sept des 13 patients n'avaient pas de symptômes de la maladie de Wilson et 5 patients avaient des symptômes neurologiques légers à modérés, principalement de la dysarthrie. L'état d'un patient présentant des symptômes neurologiques et recevant initialement le dichlorhydrate de trientine s'est rapidement détérioré et le patient est devenu gravement dystonique ; chez un autre patient, les symptômes se sont d'abord aggravés mais se sont ensuite améliorés ; l'état de tous les autres patients s'est amélioré avec le traitement par dichlorhydrate de trientine. Les auteurs ont conclu que le dichlorhydrate de trientine était un traitement efficace contre la maladie de Wilson et qu'elle pouvait être utilisée pendant de longues périodes.

Chez l'enfant :

- Les dossiers médicaux de 96 enfants (de 78 familles) diagnostiqués avec une maladie de Wilson dans un seul centre européen (King's College Hospital) entre 1981 et 2006 ont été examinés rétrospectivement¹⁹. Le dichlorhydrate de trientine a été utilisé lorsque les enfants avaient eu des effets indésirables graves liés à la D-pénicillamine. Les auteurs de cette étude ont noté que le dichlorhydrate de trientine était « aussi efficace » que la D-pénicillamine chez ces patients pédiatriques.
- La tolérance et l'efficacité ont également été étudiées dans des études de cas de 10 enfants atteints de la maladie de Wilson ; 9 d'entre eux ont été traités prospectivement par la trientine²⁰. La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 9,2 ans (de 3 à 15 ans). Le diagnostic a été confirmé par les faibles taux de céruloplasmine et par un taux élevé de cuivre dans le foie. Quatre enfants avaient une cirrhose (dont 3 avec ascite). La durée moyenne de traitement était de 71 mois (de 20 à 120 mois). Chez 8 patients, une normalisation des transaminases a été rapportée en moyenne sur 25 mois (de 0 à 47 mois). Six patients sont restés sous trientine pendant 20 à 120 mois ; 1 patient est décédé après plusieurs mois d'interruption intentionnelle de traitement. Quatre patients sont passés de la trientine à la D-pénicillamine (3 patients en raison d'un taux élevé de transaminases et un patient pour des raisons personnelles). Les auteurs ont rapporté qu'aucun des 10 patients n'a eu d'effets indésirables et que la trientine était une alternative efficace à la D-pénicillamine chez les patients pédiatriques, y compris ceux ayant une maladie de Wilson grave.

L'interprétation de ces données est délicate compte tenu des limites méthodologiques de ce type d'étude (approche descriptive, d'hypothèse de recherche et de groupe contrôle, taille des effectifs). Aucune conclusion solide ne peut être tirée de ces résultats.

7.4.2 Données de l'ATU

La spécialité TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR qui était disponible en nominative a désormais l'AMM sous le nom de marque de CUFENCE.

¹⁸ Dahlman, T et al. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). Q J Med. 1995;88:609-16.

¹⁹ Taylor, Rachel M.; Chen, Y; Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of literature. Eur J Pediatr 2008;168):1061-8.

²⁰ Sarles, J; Zairi, B; Roquelaure B. Management of Wilson's disease with trientine: prospective study in 10 cases. J Paediatr Gastroenterol Neur 2001;32(3).

Il y a eu 159 patients traités par TRIENTINE DICHLORHYDRATE en 2017. Ce nombre est assez stable dans le temps puisqu'en 2015 et 2016, il y en avait eu environ 150.

07.5 Résumé & discussion

L'évaluation clinique de CUFENCE dans le « traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine » repose sur une étude clinique principale : observationnelle multicentrique de phase IV, UNV-TRI-002. Il s'agit de l'examen rétrospectif des données historiques de patients atteints de maladie de Wilson et traités par trientine dichlorhydrate. Une observation prospective des patients inclus dans l'étude rétrospective, s'ils y consentaient, a été réalisée dans l'un des centres.

Dans la partie rétrospective, 77 patients ont été observés pendant une durée maximale de 48 mois au cours de leur traitement régulier par la trientine. L'objectif était d'évaluer les résultats à long terme du traitement par la trientine, qui avaient abandonné le traitement par la D-pénicillamine. Aucun critère d'évaluation principal n'a été défini, mais un score d'évaluation de 5 points a été utilisé pour évaluer les effets sur les symptômes neurologiques et hépatiques (classés comme inchangés, améliorés mais pas normaux, améliorés à normaux, asymptomatiques sur la durée du traitement ou aggravés).

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude UNV-TRI-002 suggère un effet bénéfique de la trientine sur les formes hépatiques et neurologiques de la maladie chez la majorité des patients, les symptômes s'étant améliorés ou sont restés stables chez la plupart des patients. Pour la partie rétrospective qui a inclus 77 patients, les symptômes hépatiques présents chez 50 patients se sont normalisés chez 22,1 % des patients, se sont améliorés chez 27,3% ; 10,4 % n'ont pas eu de modifications et 5,2% se sont aggravés. Pour l'évolution des symptômes neurologiques, présents chez 41 patients, ils se sont améliorés chez 11 d'entre eux, sont restés stables chez 28 et se sont aggravés chez deux patients.

Les données concernant la qualité de vie ne sont pas robustes.

► Tolérance

L'utilisation clinique de la trientine date de plus de 30 ans. Selon l'expérience acquise et les données de la littérature (dont la qualité méthodologique n'est pas optimale), la trientine provoquerait moins d'effets indésirables que le traitement de 1^{ère} intention par D-pénicillamine. Les données disponibles indiquent que les patients restent sous traitement par trientine un temps assez long avant de changer de traitement.

Dans l'étude UNV-TRI-002, le nombre d'événements indésirables et d'effets indésirables (graves ou non) a été très faible (compte tenu de la période d'observation relativement longue). Seulement dix-neuf (19) effets indésirables graves ont été signalés.

Les troubles gastro-intestinaux (26,0% des patients), les troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (19,5% des patients) et les troubles du système nerveux (14,3% des patients) ont été les événements rapportés les plus fréquemment attribués à la trientine dans UNV-TRI-002.

Les symptômes hépatiques se sont aggravés chez 5,2% des patients ; les symptômes neurologiques chez 2,6% des patients.

Les événements indésirables répertoriés dans le RCP comprennent l'anémie (la trientine peut réduire les taux sériques de fer), les troubles du système nerveux, les troubles gastro-intestinaux et les troubles cutanés, tous pour la plupart bénins. Une supplémentation en fer peut devenir nécessaire sous thérapie par trientine. Des cas de détérioration neurologique chez des patients atteints de la maladie de Wilson et traités avec des chélateurs du cuivre, y compris la trientine, sont aussi signalés.

Discussion

La portée des résultats est limitée par plusieurs incertitudes :

- à ce jour, il n'existe pas de critère optimal pour surveiller le succès du traitement par chélateur.
- la qualité des données issues de l'étude UNV-TRI-002 est limitée en raison de lacunes dans la conception, la conduite et la communication des résultats (par exemple, sélection de la taille de l'échantillon, protection contre les biais et échelle de résultats à 5 points non validée). De plus, les patients inclus dans l'étude UNV-TRI-002 et ceux issus d'une autre étude (Weiss et al. 2013) peuvent se recouper ce qui limite la pertinence de l'étude UNV-TRI-002 (les résultats respectifs ne peuvent être pris en compte qu'une seule fois) ;
- le nombre total de patients ayant reçu la trientine en 2^{ème} intention dans la littérature est faible (environ 200 adultes et 50 enfants sans tenir compte des chevauchements de patients entre les études identifiées).
- l'efficacité de la trientine sur les symptômes psychiatriques des patients atteints de maladie de Wilson n'est pas établi.
- le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique ou de cirrhose et les interactions médicamenteuses potentielles avec le zinc sont mal évalués. Bien que l'utilisation concomitante de zinc ne soit pas recommandée dans le RCP, elle est courante dans la pratique clinique ; un apport concomitant régulier de zinc a été enregistré chez 27 patients dans l'étude UNV-TRI-002.
- Les données disponibles ont suggéré une bonne tolérance de la trientine sachant que cette appréciation s'appuie sur un nombre très limité de patients : 77 patients suivis dans l'étude UNV-TRI-002 et environ 250 patients selon les données de la littérature rapportant l'utilisation de la trientine comme traitement de 2^{ème} intention. De plus, la surveillance des effets indésirables n'est pas jugée suffisamment sensible dans l'étude UNV-TRI-002 aussi bien pour l'évaluation des effets indésirables lors d'une utilisation au long cours de la trientine que pour repérer des éventuelles différences de profil de tolérance entre patients adultes et pédiatriques. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de patients ayant une intolérance immédiate ou ne répondant pas au traitement par trientine. C'est pourquoi l'étude post-AMM imposée aura pour objectif de caractériser la relation dose-exposition-réponse, en particulier au cours de la phase de titration (6 premiers mois de traitement) et, par conséquent, complétera également les informations de sécurité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de CUFENCE (trientine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. La Commission considère que la mise à disposition d'une deuxième spécialité à base de trientine en France, disponible en pharmacie d'officine, peut contribuer à améliorer de manière importante le parcours de santé et de vie des patients, bien que cette spécialité se conserve au réfrigérateur après ouverture du flacon contrairement à CUPRIOR.

En conséquence, CUFENCE apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert au même titre que CUPRIOR.

07.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'octroi conditionnel de l'AMM afin de mieux caractériser l'efficacité du dichlorhydrate de trientine dans le traitement de la maladie de Wilson chez des patients ayant des symptômes essentiellement hépatiques, neurologiques ou psychiatriques ainsi que chez des patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM (Univar Solutions BV) devra réaliser une étude prospective, non comparative, dont l'objectif principal est d'évaluer l'évolution des symptômes hépatiques, neurologiques et psychiatriques de la maladie de Wilson après instauration du traitement par dichlorhydrate de trientine jusqu'à 24 mois de traitement. L'étude comportera également une sous-étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) visant à caractériser

la relation dose-réponse, en particulier pendant la phase d'augmentation de la posologie chez l'enfant. Rapport final prévu fin 2022 pour les données de pharmacocinétique et fin 2025 pour les données d'efficacité (cf. p 96/96 du rapport d'évaluation européen).

Le titulaire de l'AMM de CUFENCE (Univar Solutions BV) a soumis deux variations à l'EMA en août 2019 :

- variation de type II pour une nouvelle formulation de la gélule afin de réduire les niveaux de stéarate de magnésium (de 3,5 % à 0,67 %), la taille du lot (de 800 000 à 400 000 gélules) et les durées de mélange.
- variation de type IB : la nouvelle formulation permettrait de conserver les flacons de gélules non ouverts à température ambiante et non plus au réfrigération (2 à 8 °C).

Ces deux variations ont été acceptées par le CHMP le 30/01/2020.

Par ailleurs, les résultats d'une étude de phase 3 (étude CHELATE) de non-infériorité, randomisée, comparant l'efficacité et le profil de tolérance de la trientine (CUPRIOR) à ceux de la D-pénicillamine, comme traitement de 1ère intention, est en cours en vue de la demande d'AMM de CUPRIOR aux Etats-Unis. Les résultats sont annoncés en fin d'année 2021.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de traitement, la maladie de Wilson est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques, et de la prise à vie d'un traitement à base d'agent chélateur. En dehors des formes très sévères (atteintes hépatique et neurologique), la maladie de Wilson est traitée par les médicaments chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et trientine) ou par zinc (qui bloque l'absorption intestinale du cuivre). L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables.

Les sels de zinc et/ou la D-pénicillamine sont recommandés en 1ère intention alors que la trientine est recommandée en 2ème intention¹³. Comme la trientine, le zinc a un meilleur profil de tolérance que celui de la D-pénicillamine mais il agit plus lentement que la D-pénicillamine. Il est prescrit en monothérapie notamment chez les patients asymptomatiques et comme traitement d'entretien ou en association à la D-pénicillamine.

Plusieurs effets indésirables survenus sous D-pénicillamine peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Il s'agit de troubles cutanéomuqueux (précoces : éruption, prurit ; tardifs : gingivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus), rénaux (protéinurie), respiratoires (pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose et aplasie médullaire) et auto-immuns (myasthénie, polymyosite, lupus induit). Dans ce cas, les patients sont traités par trientine ou sels de zinc.

Une surveillance est nécessaire en début de traitement notamment par D-pénicillamine ou trientine pour adapter la posologie sachant qu'une aggravation des symptômes cliniques peut survenir au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre libre sérique.

Place de CUFENCE (et CUPRIOR) dans la stratégie thérapeutique :

La place de CUFENCE, similaire à celle de CUPRIOR est définie de la manière suivante :

- Ces deux médicaments sont indiqués dans la maladie de Wilson comme chélateur du cuivre chez les enfants de 5 ans et plus, les adolescents et les adultes intolérants à la D-pénicillamine (TROLOVOL).
- Les patients traités par CUFENCE et CUPRIOR doivent faire l'objet d'un suivi médical régulier et être surveillés pour un contrôle adéquat des symptômes, de la cuprurie des 24 heures et par le dosage du cuivre échangeable afin d'optimiser les doses (RCP) et de vérifier la bonne observance au traitement.
- La Commission souligne qu'un suivi particulier des patients traités précédemment par la trientine distribuée en ATU nominative et recevant CUPRIOR (tétrachlorhydrate de trientine)

apparaît nécessaire en raison de la variabilité possible des concentrations et compte tenu de la non bioéquivalence caractérisée entre ces deux médicaments.

La Commission recommande que la prescription initiale de CUFENCE ou de CUPRIOR et les modifications du traitement soient effectuées par un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson afin de garantir un suivi clinique et biologique optimal et d'inclure tous ces patients au sein du registre national de la maladie de Wilson.

La Commission rappelle que les gélules de CUFENCE après ouverture du flacon doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 degrés Celsius.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) est une maladie rare, familiale autosomique récessive, caractérisée par l'accumulation de cuivre d'abord au niveau du foie, puis dans le cerveau et les autres tissus. Les patients ont des symptômes cliniques essentiellement hépatiques, neurologiques et psychiatriques.

► CUFENCE est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la trientine est important.

► Il existe une alternative médicamenteuse à base de trientine (CUPRIOR), et le sulfate de zinc chez certains patients.

► CUFENCE est comme CUPRIOR, un agent chélateur de 2^{ème} intention indiqué chez les adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans ne tolérant pas la D-pénicillamine (TROLOVOL).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité, et la nécessité d'un traitement chélateur à vie,
- de la rareté de la maladie de Wilson,
- du besoin médical partiellement couvert identifié en cas d'intolérance à la D-pénicillamine,
- de la réponse au besoin identifié par la mise à disposition d'une deuxième spécialité à base de trientine en France, disponible en pharmacie d'officine, ce qui peut contribuer à améliorer de manière importante le parcours de santé et de vie des patients sans dégrader la morbi-mortalité, bien que cette spécialité se conserve au réfrigérateur après ouverture du flacon.

CUFENCE est susceptible, au même titre que CUPRIOR d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CUFENCE est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la démonstration de l'efficacité de CUFENCE (DCI) uniquement basée sur des données de faible qualité méthodologique, la commission de la Transparence considère que CUFENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) au même titre que CUPRIOR (autre spécialité à base de trientine) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Wilson chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 5 ans et plus ne tolérant pas le traitement par la D-pénicillamine.

09.3 Population cible

La population cible correspond aux enfants de plus de 5 ans, adolescents et adultes atteints de la maladie de Wilson et intolérants à un traitement par D-pénicillamine. Il n'y a pas de nouvelle donnée susceptible de modifier l'estimation faite pour la spécialité CUPRIOR, autre spécialité à base de trientine, évaluée récemment le 27 février 2019.

La population cible serait comprise entre 150 et 450 patients en France.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission souligne l'intérêt de la conservation à température ambiante des comprimés de CUPRIOR, contrairement aux gélules de CUFENCE qui doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 degrés Celsius après ouverture du flacon.

► Demandes de données

Pour rappel, la Commission a souligné l'intérêt qu'elle portait à l'étude de phase III en cours comparant la D-Pénicillamine à la trientine en traitement de 1^{ère} intention (cf. avis rendu pour CUPRIOR). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer la place des médicaments à base de trientine (CUFENCE ; CUPRIOR) indiqués dans le traitement de la maladie de Wilson.

► Recommandations de bon usage

La Commission recommande que la prescription initiale de CUFENCE (trientine) comme celle de CUPRIOR et les modifications du traitement soient effectuées par un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson afin de garantir un suivi clinique et biologique optimal et d'inclure tous ces patients au sein du registre national de la maladie de Wilson.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 19 février 2020 Date d'adoption : 4 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui : Association Bernard Pépin pour la Maladie de Wilson
Présentation concernée	CUFENCE 200 mg, gélule B/1 flacon de 100 gélules (CIP : 34009301 861 3 8)
Demandeur	INTSEL CHIMOS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 25/07/2019 Spécificités : AMM conditionnelle. « Afin de mieux caractériser l'efficacité de CUFENCE dans le traitement de la maladie de Wilson chez des patients présentant des symptômes essentiellement hépatiques, neurologiques ou psychiatriques ainsi que chez des patients pédiatriques, UNIVAR Solutions BV mènera une étude prospective en ouvert visant à étudier l'évolution clinique des symptômes hépatiques, neurologiques et psychiatriques de la maladie à partir de l'instauration du traitement par le dichlorhydrate de trientine jusqu'à 24 mois de traitement et en communiquera les résultats. L'étude comportera également une sous-étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) pour évaluer la relation dose-réponse, en particulier pendant la phase d'augmentation de la posologie. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominatives délivrées depuis de 20 ans sous le nom de « TRIENTINE 300 mg, gélule ». Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Le RCP de CUFENCE précise que « le traitement ne doit être instauré que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson. »
Classification ATC	A16AX12