

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 23 janvier 2019  
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019***trientine tétrachlorhydrate (TETA 4HCl)****CUPRIOR 150 mg, comprimé pelliculé****B/72 (CIP : 34009 301 536 1 1)**

Laboratoire GMP-ORPHAN SA

Code ATC	<b>A16AX12 (chélateur du cuivre)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« CUPRIOR est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans qui ne tolèrent pas le traitement par D-pénicillamine. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	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.
<b>ISP</b>	CUPRIOR est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Médicament de 2 <sup>ème</sup> intention chez les patients intolérants à la D-pénicillamine. La Commission souligne qu'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.
<b>Recommandations</b>	La Commission recommande que la prescription initiale 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.  <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Autre demande</b></li> </ul> Par ailleurs, la Commission souligne l'intérêt qu'elle porte à l'étude de phase III en cours comparant la D-Pénicillamine à la trientine (CUPRIOR) en traitement de 1 <sup>ère</sup> intention. Elle souhaite donc être tenue informée des résultats de cette étude

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 05/09/2017. (Pays rapporteurs : Autriche, Irlande)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Médicament hybride de TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AX Divers médicaments du tractus alimentaire et du métabolisme A16AX12 <b>trientine</b>

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de CUPRIOR 150 mg (trientine), comprimé, 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 de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas la D-pénicillamine ».

Son principe actif, la trientine (TETA) sous forme de tétrachlorhydrate (TETA 4HCl) agit en inhibant l'absorption du cuivre et en favorisant son élimination urinaire après formation d'un complexe par chélation.

CUPRIOR est un médicament hybride<sup>1</sup> avec pour médicament de référence TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR qui est disponible uniquement en Grande-Bretagne depuis 1985 (AMM nationale).

Par rapport à son médicament de référence, CUPRIOR diffère par la nature du sel de trientine (tétrachlorhydrate [TETA 4HCl] au lieu de dichlorhydrate [TETA 2HCl] et se conserve à température ambiante (et non au réfrigérateur).

En France, TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR est disponible uniquement sous le statut d'ATU nominative ; elle est rétrocéderable aux patients par les pharmacies à usage intérieur (PUI).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 D-pénicillamine. »

<sup>1</sup> Ce statut est défini par l'art 10(3) de la directive 2001/83/EC.

## 04 POSOLOGIE

---

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

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 450 mg à 975 mg par jour (3 comprimés à 6<sup>1</sup>/<sub>2</sub> comprimés) fractionnée en 2 à 4 prises<sup>2</sup>.

### Populations particulières :

- Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.
- Insuffisance rénale : les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.
- Population pédiatrique : la dose initiale chez les enfants et adolescents est plus faible que chez les adultes et dépend de l'âge et du poids.
- Enfants âgés de 5 ans et plus : la dose est généralement de 225 mg à 600 mg par jour (1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> à 4 comprimés) fractionnée en 2 à 4 prises.

**Les doses recommandées de CUPRIOR sont exprimés en mg de trientine base et non en mg du sel de tétrachlorhydrate de trientine.**

### Mode d'administration

Les comprimés sécables peuvent être divisés en deux parties égales si nécessaire, pour obtenir une dose plus précise ou faciliter l'administration. Il est important de prendre CUPRIOR à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La maladie de Wilson est une maladie rare, génétique autosomique récessive se caractérisant par l'accumulation du cuivre absorbé de l'alimentation dans l'organisme suite à la mutation d'un gène transporteur des métaux lourds. L'accumulation se fait d'abord au niveau du foie et du système nerveux central, puis dans d'autres tissus (reins, cornée, ...). La maladie, rare et grave, a une incidence comprise entre 1/30 000 et 1/100 000 nouveaux cas par an en France<sup>3</sup>.

La maladie se révèle chez environ 45 % des patients par des symptômes hépatiques, 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. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéoarticulaires. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés.

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. 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

---

<sup>2</sup> A noter que la posologie pour la spécialité de référence, TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR 300 mg est de 1 200 à 2 400 mg/j (4 à 8 gélules) en 2 à 4 prises.

<sup>3</sup> 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](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=905). Consulté le 01/03/2019.

Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées<sup>4</sup>.

Le diagnostic est évoqué en cas :

- d'hépatopathie aiguë ou chronique, souvent associée à une atteinte neurologique chez l'adulte et à un anneau de Kayser-Fleischer<sup>5</sup> (50% : formes hépatiques, >95% : formes neurologiques) ;
- d'anomalies du métabolisme du cuivre : diminution de la céruloplasminémie (<0,1 g/L) et augmentation de la cuprurie des 24h basale (>100 µg/j) ou après 900 mg de D-pénicillamine (>1 500 µg/j) et/ou d'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 >18,5% est très évocateur alors qu'une valeur <10% permet d'exclure le diagnostic ;
- de troubles neurologiques non spécifiques et invalidants associés à des lésions de la substance grise à l'IRM cérébrale.
- La mise en évidence des mutations pour le gène de l'ATP7B sur le chromosome 13 confirme le diagnostic.

L'enquête familiale, qui peut être utile au diagnostic, 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 et le zinc qui bloquent l'absorption intestinale du cuivre.

Un régime alimentaire (évitement 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. 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<sup>6</sup>. Le choix entre ces médicaments reste empirique<sup>7</sup>. Il dépend de l'agent chélateur, du tableau clinique, du stade de la maladie et de la tolérance au médicament. 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. Les effets indésirables de la trientine sont plus rares et 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.

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

<sup>5</sup> Dépôt péricornéen brun ou vert.

<sup>6</sup> Weiss KH et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1028-35.

<sup>7</sup> Maladie de Wilson. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide Affection de longue durée. HAS. Janvier 2018.

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<sup>8,9</sup>.

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.

Au total, dans la maladie de Wilson, le besoin médical est mal couvert en cas d'intolérance à la D-pénicillamine. Chez les patients non éligibles à l'acétate de zinc, la seule alternative est la trientine : celle-ci est disponible actuellement selon le régime de l'ATU nominative en France (avec dispensation par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux). Par ailleurs, une meilleure observance à ce traitement « à vie » doit être recherchée<sup>10</sup>.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR 300 mg, gélule <i>Univar (AMM au Royaume-Uni).</i>	Oui	Similaire à celle de CUPRIOR. ("For the treatment of Wilson's disease in patients intolerant of D- pénicillamine therapy")				Cette spécialité est disponible en France sous le régime de l'ATU nominative depuis 30 ans.

\*classe pharmaco-thérapeutique

WILZIN 25 mg et 50 mg, gélules (Lab. ORPHAN Europe) a l'AMM dans le traitement de la maladie de WILSON. Il n'est pas 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.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

<sup>8</sup> Conseils de prise en charge de la maladie de Wilson. Collège National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHGE). Fiche GENMAD. Rédacteurs : O. Guillaud, A. Lachaux, septembre 2017.

<sup>9</sup> 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](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.abpmaaladiewilson.fr/>

<sup>10</sup> Jacquelet E., Poujois F., Woimant F. Complexité de l'observance médicamenteuse dans la maladie de Wilson. Les 5èmes rencontres des maladies rares, novembre 2017.

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 CUPRIOR.

#### ► Conclusion

**TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR 300 mg, gélule est le comparateur cliniquement pertinent de CUPRIOR. A noter que TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (TETA 2HCl) UNIVAR est disponible en ATU nominative en France.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Dans le traitement de la maladie de Wilson, CUPRIOR 150 mg, comprimé a le statut de médicament hybride de la spécialité TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR 300 mg, gélules. Il est rappelé que la forme pharmaceutique, le dosage et la substance active (nature du sel de trientine) de CUPRIOR diffèrent de ceux de TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR 300 mg.

La demande d'inscription de CUPRIOR s'appuie sur les données suivantes, qui ont permis l'obtention de l'AMM :

- études de pharmacocinétique dont une qui a comparé la dissolution in vitro des comprimés de CUPRIOR (4HCl) et les gélules de la spécialité de référence (2HCl) et une qui a étudié la bioéquivalence entre les deux médicaments,
- étude rétrospective, réalisée en France, chez des patients ayant été traités par trientine dichlorhydrate et tétrachlorhydrate sous forme d'une préparation hospitalière équivalente à 75 mg de trientine base<sup>11</sup>.
- revue bibliographique des études ayant évalué l'efficacité et/ou les effets indésirables de la trientine (quel que soit le sel utilisé).

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Données des études de pharmacocinétique

L'étude TRIUMPH-1 a comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 600 mg de trientine base CUPRIOR (TETA 4HCl) par rapport à ceux d'une dose unique de 600 mg de trientine base UNIVAR (TETA 2HCl) chez 23 volontaires sains. Les concentrations plasmatiques de trientine ont été plus élevées après administration orale de CUPRIOR (TETA 4HCl) par rapport au TETA 2HCl d'UNIVAR. Cette différence a été attribuée aux profils de dissolution différents des deux produits, la TETA 2HCl UNIVAR se dissolvant sur une période plus longue (pas complètement dissous pendant 2 heures) que celle de CUPRIOR (complètement dissous en 20 minutes). L'étude de dissolution in vitro a montré que les comprimés de CUPRIOR ont un taux de dissolution huit fois plus rapide que les gélules.

Des données issues d'une seconde étude pharmacocinétique (étude TRIUMPH-2) comparant CUPRIOR à une formulation de trientine commercialisée aux États-Unis), apportant des données sur 2 doses orales uniques de 450 mg et 750 mg de trientine base CUPRIOR ont confirmé l'hypothèse de linéarité entre l'exposition plasmatique et la dose de CUPRIOR.

La bioéquivalence entre les gélules de trientine (médicament de référence : TETA 2HCl) et les comprimés de CUPRIOR (TETA 4 HCl) n'a donc pas été démontrée. La plus grande biodisponibilité des comprimés de CUPRIOR a été prise en compte par un facteur de conversion (ou d'ajustement) posologique d'une valeur de 0,64 à appliquer entre les doses de CUPRIOR et

---

<sup>11</sup> En France, une préparation hospitalière, TRIENTINE TETRAHYDROCHLORIDE (4HCl) 150 mg, gélules (TETA 4HCl) équivalent à 75 mg de trientine base tétrachlorhydrate a été fabriquée jusqu'en octobre 2008 par l'AGEPS.

celles de TETA 2HCl UNIVAR pour obtenir la même exposition systémique au traitement : 1 mg de trientine TETA 2HCl équivaut à 0,6 mg de TETA 4HCl (CUPRIOR) ce qui se traduit par une diminution de la posologie de CUPRIOR par rapport à celle la trientine UNIVAR (en termes de nombre d'unités de prise par administration, cf. rubrique Posologie).

### 7.1.2 Données de l'étude rétrospective française ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables de différents sels de trientine

L'intérêt de cette étude réalisée par le Centre de référence de l'hôpital Lariboisière à Paris est d'apporter des données cliniques chez des patients ayant été traités au long cours successivement par les deux sels de trientine (TETA 4HCl et TETA 2HCl).

#### ► Méthodologie

Cette étude rétrospective, ouverte, monocentrique a inclus des adultes pris en charge entre le 15 juin 1970 et le 1er juillet 2010 par le Centre Lariboisière pour une maladie de Wilson. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux sels de trientine en termes de bénéfices cliniques hépatiques et neurologiques, d'effets indésirables ou d'événements entraînant l'arrêt du traitement. Les patients inclus étaient atteints de la maladie de Wilson, traités par la trientine (usage compassionnel) en monothérapie pendant au moins 12 mois.

Les patients ont reçu :

- soit TETA 4HCl (préparation hospitalière fabriquée par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé sous forme de capsules contenant 150 mg de TETA 4HCl - 75 mg de trientine base),
- soit TETA 2HCl (médicament importé dans le cadre d'ATU nominative sous forme de capsules contenant 300 mg de TETA 2HCl - 200 mg de trientine base).

**Aucune hypothèse statistique n'a été formulée dans l'étude.** Il n'y a pas eu de choix de critère de jugement principal ni de gestion du risque alpha malgré la multiplicité des critères évalués et des mesures faites. L'efficacité a été évaluée en considérant les éléments suivants tout au long du suivi des patients :

- évolution des symptômes hépatiques (dont cirrhose) et neurologiques (améliorés, sans changement ou aggravés ; imagerie cérébrale) ; présence d'anneaux Kayser Fleischer ;
- évolution des paramètres biologiques (dont les aminotransférases) et des concentrations en cuivre et céruloplasmine.

#### ► Résultats

##### **Description et caractéristiques des patients inclus**

Sur les 248 patients inclus et suivis à l'hôpital Lariboisière sur la période de l'étude, 43 patients traités en monothérapie plus de 12 mois ont été pris en compte : 2 patients ayant reçu uniquement TETA 4HCl, 31 patients ayant reçu uniquement TETA 2HCl et **10 patients ayant reçu TETA 4HCl et TETA 2HCl en différentes séquences de traitement.**

Parmi les 248 patients, 65,1 % avaient des symptômes hépatiques, 35 % des symptômes neurologiques et 37,2 % une cirrhose à l'instauration du traitement par trientine.

L'âge moyen au diagnostic de la maladie était de 21 ans. La majorité (> 80%) avaient déjà reçu un traitement par D-pénicillamine en 1<sup>ère</sup> ligne.

L'instauration de la trientine a été faite en moyenne 4 ans après l'instauration du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (49,4 mois pour TETA 4HCl et 48,2 mois pour TETA 2HCl). La durée moyenne de la 1<sup>ère</sup> séquence de traitement a été de 165 mois pour la TETA 4HCl et de 98 mois pour la TETA 2HCl. A la fin de l'étude, tous les traitements par TETA 4HCl avaient été interrompus (la préparation hospitalière n'étant plus disponible) tandis que 55% des traitements par TETA 2HCl étaient toujours en cours.

Au total 57 séquences de traitement ont été analysées : 13 séquences de traitement avec TETA 4HCl et 44 séquences de traitement avec TETA 2HCl. La durée moyenne de traitement a été de  $151,7 \pm 111,1$  mois pour les 13 séquences de traitement par TETA 4HCl et de  $91,1 \pm 58,1$  mois pour les 44 séquences de traitement par TETA 2HCl. Les doses de trientine ont été optimisées pour chaque patient. La dose moyenne prescrite à l'instauration de chaque séquence de traitement a été de 634,1 mg de trientine base avec TETA 4HCl et de 789,5 mg avec TETA 2HCl.

La dose prescrite a varié entre les patients et la durée de traitement a été plus longue sous TETA 4HCl (151,7 versus 91,1 mois).

### **Résultats descriptifs d'efficacité :**

#### **Evolution des symptômes hépatiques et neurologiques**

Indépendamment du phénotype de la maladie à l'instauration du traitement par trientine, aucune différence significative sur les symptômes hépatiques ou neurologiques n'a été observée chez les 57 patients ayant eu une séquence de traitement TETA 4HCl et TETA 2HCl. Les symptômes se sont améliorés ou sont restés stables, à l'exception de 2 séquences de traitement avec TETA 2HCl au cours desquelles les symptômes se sont aggravés.

Lorsque les patients n'avaient que des symptômes hépatiques au début de la séquence trientine, aucun symptôme neurologique n'est apparu au cours du traitement. Lorsque des symptômes neurologiques étaient présents au début de la séquence de traitement, ils se sont améliorés ou sont demeurés inchangés pour toutes les séquences de trientine sauf une.

#### **Evolution des anneaux de Kayser Fleischer :**

Elle n'a pas différé entre les séquences de traitement par TETA 4HCl et TETA 2HCl. En dehors de 2/57 patients, les anneaux ont disparu ou ont diminué.

Aucun nouvel anneau n'a été observé dans les séquences de traitement où ils étaient absents au départ.

#### **Evolution des paramètres biologiques :**

Aucune différence entre les séquences de traitement par TETA 4HCl et TETA 2HCl n'a été observée (paramètres hépatiques, concentrations en cuivre et en céruloplasmine. Les taux sériques globaux et l'excrétion urinaire de cuivre ont eu tendance à demeurer stables ou à diminuer entre le début et la fin des séquences dans les deux groupes de traitement

### **7.1.3 Données issues de la revue bibliographique faite par l'EMA**

Pour rappel, après administration par voie orale, l'absorption de la trientine est faible et variable chez les patients ayant la maladie de Wilson (RCP). Les données de trois études cliniques sont citées par l'EPAR<sup>12</sup>, mais elles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de CUPRIOR, le sel administré étant le TETA 2HCl. L'EPAR précise que la composition exacte des médicaments à base de trientine utilisée dans ces études n'est généralement pas précisée.

A noter l'existence d'une étude non comparative ayant suivi deux patients adultes traités par trientine 4HCl.

## **07.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **7.2.1 Données issues des études cliniques avec CUPRIOR**

Néant.

### **7.2.2 Données issues du RCP**

Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la trientine.

Une anémie ferriprive grave et une colite sévère peuvent survenir au cours du traitement.

**La prudence est recommandée en cas de relais d'une autre formulation de trientine, car les doses exprimées en trientine base peuvent ne pas être équivalentes.**

La trientine diminue le taux de fer sérique, potentiellement en réduisant son absorption, et une supplémentation en fer peut être nécessaire. Le fer et la trientine pouvant inhiber mutuellement

<sup>12</sup> CUPRIOR. CHMP Assessment report. EMA/308946/2017. 21 April 2017.

leur absorption, les suppléments en fer doivent être pris au moins deux heures après 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 des patients qui étaient traités antérieurement par la D-pénicillamine, des réactions lupoides ont été rapportées lors de traitements ultérieurs par la trientine: il n'est toutefois pas possible de déterminer s'il existe une relation causale avec la trientine.

### Populations particulières

- Un excès de traitement par CUPRIOR entraîne un risque de carence en cuivre, en particulier dans les situations où les besoins en cuivre peuvent changer, par exemple pendant la grossesse et chez les enfants lorsqu'un contrôle approprié du taux de cuivre est nécessaire pour garantir une croissance et un développement mental satisfaisants
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, le contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie doit être effectué régulièrement. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée.

### 7.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés comme "important" sont l'anémie ferriprive, la carence en cuivre, la colite (y compris la colite sévère) et une exacerbation des symptômes et signes de maladie de Wilson en début du traitement. Les risques potentiels importants sont le lupus érythémateux et l'éruption cutanée. Les informations manquantes concernent le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou de cirrhose, la femme enceinte, l'utilisation en cas d'allaitement ou en association avec d'autres traitements de la maladie de Wilson.

Le PGR a prévu des activités de minimisation des risques "de routine", en vue de prévenir et/ou gérer les risques identifiés ou potentiels ou les informations suivantes. 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 recevant le TETA 4HCl 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. Aucune mesure additionnelle n'a été requise.

## 07.3 Données d'utilisation/de prescription

A titre informatif, d'après la base de données des ATU gérée par l'ANSM, il y a eu 159 patients traités par TRIENTINE DICHLORHYDRATE en 2017. Ce nombre est assez stable dans le temps : en 2015 et 2016, il y en a eu environ 150.

## 07.4 Résumé & discussion

L'intérêt de la trientine dans le traitement de la maladie de Wilson, en particulier chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans qui ne tolèrent pas le traitement par D-pénicillamine est établi.

On ne dispose pas de donnée clinique d'efficacité ou de tolérance pour CUPRIOR (trientine tétrachlorhydrate ; TETA 4HCl) dans le traitement de la maladie de Wilson en cas d'échec d'intolérance à la D-Pénicillamine. CUPRIOR a obtenu une AMM en tant que médicament hybride avec pour médicament de référence TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR, qui est importé en France et disponible en ATU nominative. Il est rappelé que la forme pharmaceutique, le dosage et la substance active (nature du sel de trientine) de CUPRIOR diffèrent de ceux de TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE (2HCl) UNIVAR 300 mg.

On dispose des données d'une étude réalisée par le Centre de référence de l'hôpital Lariboisière chez des patients ayant été traités au long cours successivement par les deux sels de trientine (TETA 4HCl et TETA 2HCl) et dont la majorité (> 80%) avait déjà reçu un traitement par D-pénicillamine en 1<sup>ère</sup> ligne.

Parmi les 248 patients inclus et suivis sur une période de 40 ans entre 1970 et 2010, 43 patients traités en monothérapie plus de 12 mois ont été pris en compte : 2 patients ayant reçu uniquement TETA 4HCl, 31 patients ayant reçu uniquement TETA 2HCl et 10 patients ayant reçu TETA 4HCl et TETA 2HCl en différentes séquences de traitement. Aucune différence entre les médicaments n'a été observée sur les paramètres biologiques d'élimination du cuivre, les fonctions hépatiques et l'anneau de Kayser-Fleischer. L'interprétation des résultats doit être faite en tenant compte de l'existence de plusieurs limites méthodologiques dont certaines sont majeures : la taille des effectifs, 10 patients ayant reçu séquentiellement les deux sels de trientine et seulement 2 patients uniquement le TETA 4HCl, et l'utilisation de sels de trientine différents de celui entrant dans la composition de CUPRIOR.

On relèvera aussi le schéma d'étude retenu (rétrospectif, ouvert, sans formulation d'hypothèse) et l'absence d'information sur le lien entre les schémas d'ajustement posologique et la réponse clinique. Au total, l'EMA n'a pas retenue cette étude comme étude pivot et a estimé que le niveau de preuve des données était faible. Cette étude ne permet pas en particulier de conclure à la non-infériorité ou à l'équivalence entre le médicament de référence et CUPRIOR (cf. EPAR).

Le CHMP (EMA) a tenu compte du fait que la trientine est utilisée et recommandée dans la prise en charge de ces patients depuis de nombreuses années, en particulier chez les patients ne tolérant pas la D-pénicillamine.

#### Discussion :

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance pour CUPRIOR, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CUPRIOR sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Il est souligné que CUPRIOR répond partiellement au besoin médical identifié par la mise à disposition d'une spécialité à base de trientine commercialisée en France.

La Commission considère que l'intérêt de CUPRIOR par rapport à son médicament de référence la TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE réside dans le circuit de distribution facilité par l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (dispensation par le pharmacien d'officine, contrairement à l'alternative disponible sous ATU nominative), et la conservation à température ambiante des comprimés de CUPRIOR.

## 07.5 Programme d'études

Les résultats d'une étude de phase 3 (étude CHELATE) de non-infériorité, randomisée, comparant l'efficacité et le profil de tolérance de CUPRIOR à ceux de la D-pénicillamine, comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention, est en cours. Le laboratoire indique cette étude est réalisée en vue de la demande d'AMM de CUPRIOR aux USA. Les résultats sont annoncés en fin d'année 2021. **La Commission souhaite être tenue informée des résultats de cette étude.**

Le médicament de référence d'UNIVAR fait l'objet d'une procédure d'AMM européenne.

## 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 à base de cuivre ou de 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 1<sup>ère</sup> intention alors que la trientine est recommandée en 2<sup>ème</sup> intention<sup>13</sup>. 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 CUPRIOR dans la stratégie thérapeutique**

**CUPRIOR est indiqué 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 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 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 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.**

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>).

<sup>13</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2012;56:671-685.

## 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.

► CUPRIOR 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 disponible en ATU nominative, et le sulfate de zinc chez certains patients.

► Il s'agit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 5 ans, d'un agent chélateur de 2<sup>ème</sup> intention ayant l'AMM 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,
- la rareté de la maladie de Wilson,
- du besoin médical mal couvert en cas d'intolérance à la D-pénicillamine,
- la réponse au besoin identifié par la mise à disposition d'une nouvelle spécialité à base de trientine en France, disponible en pharmacie d'officine et se conservant à température ambiante, ce qui peut contribuer à améliorer de manière importante le parcours de santé et de vie des patients sans dégrader la morbi-mortalité,

CUPRIOR 150 mg, comprimé est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CUPRIOR 150 mg, comprimé 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 « traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans qui ne tolèrent pas le traitement par D-pénicillamine. » et aux posologies de l'AMM.

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

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

### 09.3 Population cible

La population cible est celle des enfants de plus de 5 ans, des adolescents et des adultes atteints de la maladie de Wilson et intolérants à un traitement par D-pénicillamine.

### Estimation/conclusion

La maladie de Wilson est une maladie rare. Sa prévalence a été estimée à 1,5/100 000 dans une étude épidémiologique française réalisée sur la base de données SNIIRAM en 2013<sup>14</sup>, ce chiffre étant peut-être sous-estimé du fait de la méthodologie de l'étude et d'un sous diagnostic de la maladie de Wilson<sup>15</sup>. Le portail des maladies rares Orphanet rapporte une prévalence allant jusqu'à 3,3/100 000. La prévalence de la maladie de Wilson dans la population française serait donc comprise entre 1 010 et 2 240 patients.

Selon les recommandations de l'EASL de 2012 et l'EPAR, l'arrêt du traitement par D-pénicillamine liés à la survenue d'effets indésirables est observé chez 20 à 30% des patients traités. La population cible serait au maximum comprise entre 200 et 670 patients sachant certains seront traités par WILZIN (acétate de zinc). Le laboratoire estime qu'environ 450 patients seraient susceptibles de recevoir CUPRIOR. Selon les données transmises (base de données des ATU) par l'ANSM, il y a eu 159 patients traités par TRIENTINE DICHLORHYDRATE en 2017 et environ 150 en 2015 et 2016. **La population cible serait donc comprise entre 150 et 450 patients en France.**

## 010 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 TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR 300 mg.

### ► Demandes de données

**Par ailleurs, la Commission souligne l'intérêt qu'elle porte à l'étude de phase III en cours comparant la D-Pénicillamine à la trientine (CUPRIOR) en traitement de 1ère intention. Elle souhaite donc être tenue informée des résultats de cette étude.**

### ► Recommandations de bon usage

**La Commission recommande que la prescription initiale 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.**

---

<sup>14</sup> Poujois A, et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2017>.

<sup>15</sup> Coffey et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain 2013;136:1476-1487.