



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**

**02 novembre 2005**

**WILZIN, 25 mg, gélule**

**B/250**

**WILZIN, 50 mg, gélule**

**B/250**

**Laboratoires Orphan Europe**

acétate de zinc dihydraté

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du produit, 4.2.)

Date de l'AMM : 13 octobre 2004 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

acétate de zinc dihydraté

### 1.2. Originalité

statut de médicament orphelin

### 1.3. Indication

Traitement de la maladie de Wilson

### 1.4. Posologie

Le traitement par WILZIN doit être instauré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson. WILZIN est un traitement à vie.

Il n'existe pas de différence de posologie pour les patients symptomatiques et les patients pré-symptomatiques.

Adultes : la posologie usuelle est de 50 mg 3 fois par jour, avec un dose maximale de 50 mg 5 fois par jour.

Enfants et adolescents : Il n'existe que peu de données chez les enfants de moins de six ans, mais comme la maladie est entièrement pénétrante, le traitement prophylactique doit être envisagé le plus tôt possible. La posologie recommandée est la suivante :

- entre 1 an et 6 ans : 25 mg deux fois par jour
- entre 6 ans et 16 ans, si le poids est inférieur à 57 kg : 25 mg trois fois par jour
- à partir de 16 ans ou si le poids corporel dépasse 57 kg : 50 mg trois fois par jour

Femmes enceintes : une dose de 25 mg trois fois par jour est généralement efficace, mais la posologie doit être adaptée en fonction des concentrations plasmatiques et urinaires en cuivre.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

A : Voies digestives et métabolisme  
16 : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme  
A : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme  
X : Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme  
05 : Zinc acétate

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit de la seule spécialité à base de zinc ayant cette indication

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit principalement de la D-pénicillamine (TROLOVOL) et de la trientine (pas d'AMM dans cette indication)

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité du traitement par le zinc est argumenté par une étude principale (Brewer, 1994, 1996) et des données de la littérature. Il s'agit des études citées dans la discussion scientifique de l'EPAR (EMA)

Globalement, les données d'efficacité sont disponible pour 255 patients, dont 191 étaient symptomatiques et 64 à un stade pré-symptomatique de la maladie. Le tableau ci-joint résume les études disponibles :

Source	Type de patient		N	Durée moyenne de traitement (années)	Nombre (%) de patients avec réponse clinique ou métabolique	Nombre (%) de patients décédés
	Ps	Pp				
Brewer, 1994, 1996, 2001	126	44	170	3,2	142/157* (90%)	6 (3%)
Czlonkowska, 1996	25	8	33	4,6	27 (82%)	4 (12%)
Hoogenraad, 2001	19	9	28	9,1	23 (82%)	5 (18%)
Rossaro, 1990	5		5	3,3	5 (100%)	0 (0%)
Etude de cas	16	3	19	2,6	15/18 (83%)	1 (5%)
<b>Total</b>	<b>191</b>	<b>64</b>	<b>255</b>		<b>212/241 (88%)</b>	<b>16 (6%)</b>

\* Evaluables en termes de réponse métabolique

Ps = patients symptomatiques ; Pp= patients pré-symptomatiques

#### Etude principale (Brewer, 1994, 1996)

Etude non contrôlée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acétate de zinc en traitement d'entretien chez 148 patients ayant une maladie de Wilson.

Les critères d'efficacité ont été la cuprurie des 24 h, la cuprémie et l'état clinique des patients.

Parmi les 148 patients, 12 étaient des enfants.

Résultats : un contrôle métabolique du cuivre a été considéré comme satisfaisant chez 90% des patients adultes. En termes cliniques, l'évaluation a été faite à l'aide de deux échelles d'évaluation neurologique ; parmi les 92 patients avec troubles neurologiques, la grande majorité est restée stable ou a montré des signes d'amélioration.

Brewer a également publié des données collectées chez 34 enfants ; les 12 patients issus de la cohorte principale ont été inclus dans cette étude. Parmi ces enfants, 31 ont présenté un contrôle métabolique satisfaisant dès la première année du traitement d'entretien. Ce pourcentage est comparable à ceux observés dans les groupes des adultes.

#### 3.2. Effets indésirables

L'expérience clinique portant sur plus de 1 000 patients-années et la surveillance post-commercialisation de l'acétate de zinc hydraté sur plus de 1 000 patients-années ont montré que l'effet indésirable le plus fréquent est une irritation gastrique. Cette irritation est généralement plus importante avec la dose matinale et disparaît après les premiers jours de traitement. Les autres effets indésirables fréquents (> 1/10) ont été l'élévation des taux sanguins d'amylase, de lipase et de phosphatase alcaline ; ces taux sont revenus généralement à des valeurs normales au cours des deux premières années de traitement.

Une anémie sidéroblastique et une leucopénie ont été des effets indésirables peu fréquents (> 1/1000, < 1/100) et peuvent constituer les manifestations précoces d'un déficit en cuivre ; l'anémie et la leucopénie peuvent régresser rapidement après réduction de la posologie en zinc.

### **3.3. Conclusion**

Au terme de la discussion scientifique de l'EPAR (EMA) et malgré l'absence de démonstration par des études randomisées et contrôlées, la preuve de l'efficacité du zinc en tant que traitement d'entretien de la maladie de Wilson a été considérée comme apportée du fait des données accumulées depuis plus de 40 ans, d'abord aux Pays-Bas, ensuite aux Etats-Unis et dans d'autres pays.

Les données d'efficacité concernent 255 patients, 191 symptomatiques et 64 pré-symptomatiques, principalement dans une étude conduite par Brewer. Elles montrent que l'administration de zinc réduit la cuprémie et la cuprurie et améliore les symptômes cliniques de la maladie.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La maladie de Wilson est une affection grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Ces spécialités sont de médicaments à visée curative.

Intérêt en termes de santé publique :

La maladie de Wilson est une affection rare. Son évolution est souvent fatale, mais dans des délais extrêmement variables qui dépendent du tableau clinique du patient. En conséquence, le fardeau induit par la maladie de Wilson ne peut être quantifié.

Le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert, en raison notamment de la toxicité pouvant être associée à l'utilisation du traitement actuel (D-pénicillamine).

En l'absence de synthèse des données d'utilisation alors que l'acétate de Zinc est utilisé depuis 40 ans au Etats-Unis dans cette indication ou d'essai randomisé versus la D-pénicillamine, l'impact de Wilzin sur la morbidité ou sur la mortalité ne peut être estimé.

En conséquence, compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible de statuer sur l'ISPA de Wilzin.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Wilson.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) est une affection 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 présentant cette affection ont des symptômes cliniques essentiellement hépatiques, neurologiques et psychiatriques.

L'objectif du traitement est de diminuer l'accumulation du cuivre et donc sa toxicité hépatique et neurologique. Le choix du traitement est influencé par le tableau clinique, le stade de la maladie et la tolérance du patient à la pénicillamine.

En raison de son long délai d'action, l'acétate de zinc dihydraté n'est pas recommandé comme traitement initial des patients symptomatiques. Ceux-ci doivent bénéficier dans un premier temps d'un agent chélateur. Lorsque les concentrations en cuivre sont en dessous du seuil toxique et que les patients sont stabilisés d'un point de vue clinique, il est possible d'envisager un traitement d'entretien par Wilzin. Néanmoins, l'administration initiale d'acétate de zinc dihydraté, associée à un agent chélateur, est possible chez les patients symptomatiques.

#### **4.4. Population cible**

Selon Orphanet, la prévalence de la maladie de Wilson serait d'environ 1/30 000.

Selon l'EMA, la prévalence de la maladie de Wilson serait de 0,6 cas pour 10 000 personnes en Europe.

Sur ces bases, la population cible de WILZIN serait comprise entre 2 000 et 3 600 patients en France.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.