

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
05 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 21 juin 2017

D-pénicillamine**TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé**

Conditionnement 1 (CIP : 34009 320 316 9 6)

Laboratoire EREMPHARMA

Code ATC	M01CC01 (chélateur de métaux lourds)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'intoxication au plomb. »

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	Compte tenu de : - la faible prévalence de l'intoxication au plomb, mais le fait qu'elle touche plus sévèrement des populations vulnérables (enfants, femmes enceintes), - l'absence de données sur la réduction de la mortalité ou de la morbidité, de l'amélioration ou de la qualité de vie ne permettant pas de considérer que TROLOVOL répond au besoin de santé identifié - l'absence de donnée sur la modification de l'organisation des soins, TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'intoxication au plomb.
Place dans la stratégie thérapeutique	TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'intoxication au plomb en France.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	- Date initiale (procédure nationale) : 06/09/ 1976 validée le 17/02/1998. - Rectificatif AMM du 02/12/2016 : extension d'indication dans le traitement de l'intoxication au plomb et le traitement de la cystinurie.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 M M01 M01C M01CC M01CC01	Système musculo-squelettique Anti-inflammatoires et antirhumatismaux Médicaments antirhumatismaux d'action spécifique Pénicillamine et médicaments similaires pénicillamine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de prise en charge de TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé (D-pénicillamine) dans le traitement de l'intoxication au plomb. La D-pénicillamine a la propriété de chélater les métaux lourds, en particulier le cuivre sérique.

L'utilisation de ce médicament doit être associée à l'utilisation d'un test, la mesure de la plombémie ; cet acte est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale.

Pour rappel, TROLOVOL 300 mg est également indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Wilson et celui de la cystinurie (cette dernière indication fait l'objet d'un avis spécifique). Cette spécialité n'est remboursable (taux 65 %) et agréé aux Collectivités que dans le traitement de la maladie de Wilson où elle a un service médical rendu important. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la Commission considère qu'elle n'a plus de place au regard des alternatives disponibles¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.
- Traitement de la Maladie de Wilson.
 - Traitement de la cystinurie.
 - **Traitement de l'intoxication au plomb.** »

¹ Cf. avis de la Commission en date du 21/09/2016.

04 POSOLOGIE

« La forme pharmaceutique de cette spécialité, comprimé dosé à 300 mg peut ne pas convenir pour les enfants de moins de 6 ans et les enfants de faible poids à cause de son dosage élevé et du risque de fausse route.

Intoxication au plomb :

- Adultes : 3 à 5 comprimés par jour
- Enfants : la pénicillamine ne doit être utilisée qu'en cas de taux sanguin de plomb supérieur à 45 µg/dL avec une dose totale de 15 à 20 mg/kg/j répartie en 2 à 3 prises. »

05 BESOIN MEDICAL

Le saturnisme est une intoxication aiguë ou chronique par le plomb, ses vapeurs ou ses sels. Le plomb peut pénétrer dans l'organisme par voie digestive, respiratoire ou sanguine entre la mère ou le fœtus, dans un contexte professionnel ou domestique. Il se distribue dans le sang, les tissus mous et surtout le squelette (à 94%) où il s'accumule progressivement et reste stocké très longtemps (demi-vie supérieure à 10 ans). L'imprégnation par le plomb est évaluée par la mesure de la plombémie. Après la fin d'une exposition, la plombémie diminue en 1 ou 2 mois jusqu'à un nouvel équilibre dont le niveau est fonction du stock osseux.

Le plomb est toxique pour les enfants, les femmes enceintes et les adultes, même à de faibles concentrations sachant qu'aucun seuil de « non toxicité » n'a pu être défini (« toxicité sans seuil »). Les enfants en bas âge sont les plus exposés en raison des risques d'ingestions de poussières ou de débris de peinture contaminées par contacts mains-bouche. Ils sont également les plus vulnérables. Chez le jeune enfant, l'effet le plus préoccupant est la diminution des performances cognitives et sensorimotrices. Une plombémie de 12 µg/L est associée à la perte d'un point de QI, et de nombreuses études épidémiologiques ont montré une association entre la concentration de plomb dans le sang et les performances à l'âge scolaire. Dès les faibles concentrations, le plomb altère également le développement staturo-pondéral et sexuel du jeune enfant, son comportement et l'acuité auditive.

Chez la femme enceinte, le plomb altère le développement fœtal et le déroulement de la grossesse.

Chez les adolescents et les adultes, il augmente les risques de maladie rénale chronique et d'hypertension artérielle, altère la qualité du sperme et diminue la fertilité masculine.

Les intoxications au plomb en France sont devenues très rares. En 1995, plus d'un quart des enfants de 1 à 6 ans avait une plombémie supérieure à 50 µg/L et 2,1% une plombémie supérieure à 100 µg/L. Aujourd'hui, la proportion d'enfants ayant une plombémie supérieure à 50 µg/L est tombée à environ 2%, celle des enfants avec une plombémie supérieure à 25 µg/L à 10%, avec des disparités entre les régions et certains quartiers urbains. Les taux supérieurs à 100 µg/L sont devenus rares et représentent à peine 0,1% des enfants. La déclaration obligatoire des cas de plombémie dépassant le seuil de 50 µg/L² permet le déclenchement d'une enquête environnementale par les autorités sanitaires ou les municipalités. L'objectif est d'identifier l'origine de l'intoxication. La réduction de la plombémie passe par l'éviction des sources d'exposition³. La prévention est donc la pierre angulaire du traitement (éviction du plomb de l'environnement ou à défaut déplacement des populations exposées). Dans les cas extrêmement rares de contamination grave, dépassant les 450 µg de plomb par litre de sang, un traitement chélateur entraînant une

² En France, le niveau de plombémie nécessitant une déclaration obligatoire et déclenchant une enquête environnementale a été abaissé depuis juin 2015 de 100 à 50 µg/L.

³ Cf. site internet de l'INSERM. Avril 2015, mis à jour en Août 2015.

élimination du plomb par les urines est administré par voie parentérale à l'hôpital pour réduire la plombémie en urgence (BAL, édétate de sodium). Dans les cas autres, on utilise soit le calcium édétate de sodium par voie IV, soit le succimer (SUCCICAPTAL) administré par voie orale, bien toléré et utilisable en ambulatoire. De plus, il existe un dosage à 100 mg adapté à un usage pédiatrique⁴.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert.

⁴ Cf. avis de la Commission du 18/12/2013 pour SUCCICAPTAL 100 mg.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SUCCICAPTAL 100 mg, gélule SUCCICAPTAL 200 mg, gélule (succimer) Lab. SERB	Non	Intoxication par le plomb	18/12/ 2013	important	« L'ASMR de SUCCICAPTAL 100 mg est celle de la présentation à 200 mg, à savoir importante (ASMR II). La C. de la transparence reconnaît tout l'intérêt de la présentation à 100 mg, en particulier chez l'enfant. » ASMR importante en termes d'efficacité et de tolérance pour SUCCICAPTAL 200 mg (avis du 23/04/1997)	oui
B.A.L, I.M. (dimercaprol, butacaine) Lab. SERB	Non	- Intoxication saturnine - Pour les formes sévères, en association avec calcium édétate de sodium				Non remb. Agréé aux Coll.
CALCIUM EDETATE DE SODIUM SERB 50 mg/ml, I.V. (Calcium édétate de sodium) Lab. SERB	Non					Non remb. Agréé aux Coll.

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATION SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé ne dispose pas d'AMM en dehors de la France.

Selon un rapport d'évaluation européen⁵, la D-pénicillamine est disponible au Royaume-Uni sous forme de comprimés dosés à 125 mg et à 250 mg mais aucune formulation liquide n'est commercialisée en Europe. Le formulaire britannique des médicaments (British National Formulary pédiatrique, BNF-c) ne fournit pas d'information posologique pour le traitement de l'intoxication au plomb par la D-pénicillamine.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique évaluant de manière comparative l'efficacité ou les effets indésirables de la D-pénicillamine dans le traitement de l'intoxication au plomb n'a été menée par le laboratoire EREMPHARMA. On ne dispose pas non plus d'étude clinique méthodologiquement robuste et de puissance suffisante.

A l'appui de sa demande de prise en charge, le Laboratoire a présenté les données de deux études cliniques non comparatives prises en compte dans le cadre de la procédure AMM (cf. Public Assessment Report de septembre 2012) pour les spécialités à base de D-pénicillamine (DISTAMINE 125mg et DISTAMINE 250mg, comprimés⁶). Les résultats d'une revue bibliographique sont également présentés.

08.1 Efficacité

8.1.1 Données provenant d'études cliniques non randomisées :

Les résultats de deux études ont été commentés dans un rapport d'évaluation anglais. Il s'agit des deux études suivantes :

- une étude non comparative⁷ avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables et l'efficacité de la D-pénicillamine chez des enfants intoxiqués par le plomb avec des niveaux de plombémie peu importants. Les données sont issues d'une analyse rétrospective des données de patients pris en charge dans un hôpital de Boston au cours de l'année 1996. Le critère de jugement a été une plombémie $\leq 15 \mu\text{g/dL}$ en fin de traitement.

Résultats : Les données proviennent de 55 enfants ayant une plombémie $< 40 \mu\text{g/dL}$ et un âge moyen de 37,4 mois. La D-pénicillamine a été administrée à la posologie de 15 mg/kg/jour pour une durée moyenne de traitement de 77 +/- 44 jours. En fin de traitement, la plombémie moyenne a été de 16 +/- 6 $\mu\text{g/dL}$ mais seulement 63% des enfants avaient une plombémie $\leq 15 \mu\text{g/dL}$.

Cette étude suggère un effet modeste de la D-pénicillamine sur la réduction de la plombémie. Néanmoins, la taille de l'effectif est faible et la durée du traitement relativement courte. La méthodologie de l'étude (pas de groupe contrôle, étude rétrospective) limite la fiabilité et la transposabilité des résultats.

⁵ Public Assessment Report for pediatric studies submitted in accordance with article 45 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended. PENICILLAMINE UK/W/033/psWS/001.

⁶ Ces spécialités sont disponibles au Royaume-Uni.

⁷ Shannon MW, Townsend MK. Adverse effects of reduced dose D penicillamine in children with mild-to-moderate lead poisoning. Ann Pharmacother 2000;34:15-18.

- Une autre étude, prospective et non comparative⁸, avait pour objectif d'évaluer l'effet de la D-penicillamine chez sept enfants âgés entre 2 et 16 ans ayant une plombémie >45 µg/dL. Le critère principal de jugement a été la réduction de la plombémie. Cette étude ne permet pas d'apprécier l'efficacité de la D-pénicillamine dans l'indication AMM de TROLOVOL à la posologie de l'AMM (15 à 20 mg/kg/j). Les résultats sont présentés à titre informatif. La plombémie moyenne avant traitement était de 60,3 +/- 12,9 µg/dL et l'âge moyen des enfants étaient de 8,7 ans. La D-pénicillamine a été administrée à la posologie de 30 mg/kg/jour (hors AMM) en 3 prises par jour. Après 90 jours de traitement, la plombémie moyenne a été de 40,7 +/- 8,6 µg/dL (-31,7%). Parmi ces sept enfants, trois avaient une plombémie > 45 µg/dL en fin du traitement. Ces trois enfants ont ensuite reçus du succimer qui a permis de réduire davantage la plombémie (valeur non précisée).

8.1.2 Résultats de la recherche bibliographique effectuée par le laboratoire :

o Revues de la littérature

Dans une revue datant de 1977⁹, il est fait état de travaux anciens (1967) ayant comparé l'effet de la D-penicillamine à celui de l'édétate administré par voie orale (VO) ou par voie intraveineuse chez des patients (âge non précisé) intoxiqués au plomb (valeur de la plombémie non précisée). Les posologies administrées ne sont pas rapportées. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces données.

Une autre revue de la littérature a été faite par interrogation des bases de données Pubmed et Medline entre 1970 et 2007 et recherche de revue systématique dans la Cochrane Database for systematic reviews. Ce travail n'a pas fait l'objet d'une publication¹⁰.

Résultats : aucune revue systématique n'a été retrouvée. Les auteurs indiquent que la D-pénicillamine n'a pas d'AMM accordé par la FDA. Les rares données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de la D-pénicillamine (caractéristiques des patients traités, niveau de plombémie et posologie des chélateurs administrés non rapportés notamment). Aucune étude n'a comparé la D-pénicillamine au DMPS (UNITHIOL, non commercialisé en France) ou au DMSA (succimer) selon cette revue. La revue précise que la D-pénicillamine a été utilisée pour réduire la plombémie à partir de 1957 sachant qu'il était alors le seul chélateur disponible par voie orale. Sa prescription est devenue marginale compte tenu de la mise à disposition de nouveaux chélateurs (DMSA et DMSP) au profil de tolérance nettement plus favorable.

o Recommandations de la société américaine de pédiatrie (AAP)

Selon cette recommandation datant de 2005¹¹, bien que des centres académiques utilisent la D-pénicillamine, « sa tolérance et son efficacité n'ont cependant pas été établies. » Il est indiqué que l'APP, en 1995, positionnait la D-pénicillamine comme un médicament de 3^{ème} intention dans le traitement de l'intoxication au plomb.

⁸ Lifshitz M, Levy J. Journal of Pharmacy Technology 2000;16:98-101.

⁹ Beattie AD. The use of D-penicillamine for lead poisoning. Proc R Soc Med 1977;70(Suppl 3):43-5.

¹⁰ Lowry JA. Oral chelation therapy for patients with lead poisoning. 2010.

¹¹ Lead Exposure in Children : prevention, detection and management, American Academy of Pediatrics, Policy statement. In: Pediatrics 2005;116:1036-1043.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude de Shannon, l'objectif principal était d'évaluer les effets indésirables de la D-pénicillamine chez l'enfant. L'analyse rétrospective a mis en évidence la survenue de leucopénie (chez 9,7% des 55 enfants suivis) et de rash cutané (4,5%) à l'origine de l'arrêt prématuré du traitement chez 3 enfants sur 55.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les événements indésirables le plus fréquemment observés (> 5 %) sont d'ordre digestif, cutané, ou biologique. Ont été observées, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, éruption cutanée parfois vésiculeuse et pouvant affecter les muqueuses, élévation transitoire des transaminases, augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et de zinc, odeur désagréable de l'haleine, des urines.

Les effets indésirables suivants, de fréquence indéterminée, peuvent survenir :

- réactions allergiques incluant une hypersensibilité,
- syndrome des ongles jaunes,
- élastome perforant serpiginieux, pseudoxanthome élastique, Cutis laxa, prurit, toxidermie, pemphigus,
- gynécomastie, accroissement mammaire,
- protéinurie (ayant entraîné l'arrêt du traitement surtout à partir d'1 g par 24 heures) : atteintes rénales sévères ou de révélation tardive : syndromes néphrotiques, insuffisance rénale aiguë, glomérulonéphrites parfois graves pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique,
- des pneumopathies interstitielles et des bronchiolites oblitérantes (rarement).

Le RCP précise que certains effets indésirables justifient en règle générale l'arrêt du traitement :

- cutanéomuqueux :
 - o Précoces : éruption, prurit ;
 - o Tardifs : gingivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus.
- Rénaux : protéinurie
- Respiratoires : pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante.
- Hématologiques : thrombopénie. Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été rapportés.
- auto-immunes : myasthénie, polymyosite, lupus induit.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de la D-pénicillamine (TROLOVOL 300 mg, comprimé) dans le traitement de l'intoxication au plomb repose sur une revue de la littérature comprenant quelques articles anciens et de très faible qualité méthodologique : étude ouverte, rétrospective sans groupe contrôle. Ces données suggèrent que l'efficacité de la D-pénicillamine pour réduire la plombémie pourrait être moins importante que celle du succimer également administré par voie orale.

Le profil de tolérance de la D-pénicillamine est moins favorable que celui du succimer, avec en particulier un risque de réaction allergique, d'atteintes, hématologiques, rénales, cutanéomuqueuses, respiratoires et auto-immunes pouvant compromettre la poursuite du traitement.

En comprimé à 300 mg, TROLOVOL ne peut pas être prescrit chez les jeunes enfants (< 6 ans).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'intoxication au plomb repose sur la détection et l'éviction de la source d'intoxication, parfois associée à l'utilisation de chélateurs selon la valeur de la plombémie. Le traitement chélateur a pour objectif d'éviter la survenue de complications graves potentiellement mortelles, de restaurer les fonctions enzymatiques inhibées notamment la synthèse de l'hémoglobine en cas d'intoxication par le plomb et de diminuer le stock osseux pour limiter les effets à long terme en rapport avec le relargage du plomb. Cependant, la chélation ne permet pas de restaurer les fonctions cognitives.

Une hyperhydratation doit être associée à la chélation.

Trois chélateurs sont actuellement commercialisés en France dont deux sont administrés par voie parentérale (dimercaprol et calcium édétate de sodium). L'indication du traitement chélateur dépend du tableau clinique et de la plombémie (ANAES, 2003) :

- le dimercaprol se présente sous forme de solution huileuse uniquement utilisable par voie I.M. En raison de ses effets indésirables fréquents (fièvre, céphalées, hypertension artérielle, douleurs abdominales...), il est réservé au traitement en hospitalisation des cas sévères de saturnisme présentant un risque d'encéphalopathie.
- le calcium édétate de sodium peut être administré par voie I.V. lente. Il est souvent associé au dimercaprol dans le saturnisme sévère de l'enfant.
- le succimer (SUCCICAPTAL) est administrable par voie orale, mieux toléré et utilisable en ambulatoire. Son association au calcium édétate de sodium en remplacement du dimercaprol permet une potentialisation de la mobilisation du métal toxique. La mise à disposition d'un dosage à 100 mg a permis une meilleure adaptation de la posologie préconisée, en particulier pour la population pédiatrique.

Place de la D-pénicillamine dans le traitement de l'intoxication au plomb

En l'absence de donnée clinique solide établissant son efficacité en comparaison au succimer, ou en association avec un autre chélateur, son intérêt thérapeutique apparaît marginal notamment chez l'enfant où le dosage à 300 mg n'est pas adapté à la prise en charge des jeunes enfants.

Par ailleurs, la D-pénicillamine peut entraîner des effets indésirables gênants et/ou graves. Elle ne peut pas être prescrite (contre-indications) dans les cas suivants : néphropathies, altérations hématologiques importantes, lupus érythémateux, myasthénie, dermatoses sévères, antécédents d'accidents graves (aplasie médullaire, pemphigus, myasthénie) aux dérivés thiols (tiopronine et pyritinol). Elle est aussi contre-indiquée en cas d'allergie aux pénicillines et aux céphalosporines, en raison de la possibilité, chez certains individus, d'allergie croisée entre les bêta-lactamines et la D-pénicillamine.

TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'intoxication au plomb en France.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'intoxication au plomb se manifeste par des troubles hématologiques (anémie), digestifs (colique saturnine), des atteintes rénales et neurologiques qui peuvent être graves et irréversibles.
- ▮ TROLOVOL 300 mg est un traitement à visée curative.
- ▮ Dans le traitement de l'intoxication au plomb, le rapport efficacité/effets indésirables de la D-pénicillamine est incertain compte tenu d'une efficacité mal établie et de son profil de tolérance.
- ▮ Il existe peu d'alternative médicamenteuse. Seul le succimer (SUCCICAPTAL) peut être administré par voie orale.
- ▮ Ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'intoxication au plomb.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la faible prévalence de l'intoxication au plomb, mais le fait qu'elle touche plus sévèrement des populations vulnérables (enfants, femmes enceintes),
 - l'absence de données sur la réduction de la mortalité ou de la morbidité, de l'amélioration ou de la qualité de vie ne permettant pas de considérer que TROLOVOL répond au besoin de santé identifié
 - l'absence de donnée sur la modification de l'organisation des soins,
- TROLOVOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'intoxication au plomb.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TROLOVOL, 300 mg, comprimé pelliculé est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM « traitement de l'intoxication au plomb. »

La Commission donne un avis défavorable 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 l'intoxication au plomb » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

► Conditionnement

TROLOVOL, disponible sous forme de comprimé dosé à 300 mg, est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, uniquement chez les enfants de plus de 6 ans.

Cependant, la population la plus susceptible de recevoir par voie orale un agent chélateur du plomb est celle des jeunes enfants. TROLOVOL 300 mg, comprimé n'étant pas adapté aux enfants de moins de 6 ans ou de faible poids, en raison de son dosage élevé et de sa forme galénique (risque de fausse route), un dosage et une forme adaptés aux jeunes enfants est donc nécessaire.

Une recommandation similaire avait été faite au demandeur lors de la procédure d'instruction de l'AMM¹² par le Royaume-Uni.

¹² "The MAH is strongly encouraged to consider developing age appropriate paediatric formulations to fulfill this clearly therapeutic need in order to minimize the risk of dosing errors, particularly in very young patients or when the exact dose needs careful titration due to side effects."