



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 19 juillet 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 la cystinurie. »

SMR	Faible
ASMR	Prenant en compte : - la qualité de la démonstration (études non comparatives et de faible qualité méthodologique), - l'absence de donnée permettant de situer la D-Pénicillamine par rapport à la tiopronine (ACADIONE) dans le traitement de la cystinurie, - le mauvais profil de tolérance de la D-Pénicillamine, - l'absence de dosage de TROLOVOL 300 mg adapté à l'enfant de moins de 6 ans, la Commission considère que TROLOVOL 300 mg n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la cystinurie qui comprend pour comparateur pertinent la tiopronine (ACADIONE).
ISP	Compte tenu de : - la gravité et de la rareté de la cystinurie, - d'un besoin médical partiellement couvert, - de l'absence de réponse au besoin identifié en l'absence d'impact établi sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, y compris chez l'enfant, TROLOVOL 300 mg, comprimé n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge de la cystinurie.
Place dans la stratégie thérapeutique	TROLOVOL 300 mg est un traitement de seconde intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques comprenant l'hyperhydratation, le régime pauvre en méthionine et en sodium et l'alcalinisation des urines. Il représente une alternative à la tiopronine (ACADIONE).
Recommandations	► Conditionnement Le conditionnement en comprimés à 300 mg est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement chez les adultes et enfants de plus de 6 ans. Il n'est pas adapté aux enfants de moins de 6 ans. Un dosage et une forme adaptée aux jeunes enfants est donc nécessaire. ► Demandes de données La Commission souhaite que soit mis en place un registre de patients (recueil exhaustif) documentant les conditions d'utilisation de TROLOVOL, son efficacité et sa tolérance dans le traitement de la cystinurie. La Commission souhaite être destinataire des résultats lors du réexamen de la spécialité en vue de la demande de réinscription.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	- Date initiale (procédure nationale) : 06/09/1976 validée le 17/02/1998. - Rectificatif AMM du 06/12/2016 : 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 la spécialité TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé (D-pénicillamine) dans le traitement de la cystinurie.

La D-pénicillamine agit en solubilisant la cystine dans les urines : ce composé sulfhydrylé a la propriété de rompre le pont disulfure réunissant les 2 molécules de cystéine qui composent la cystine pour former un complexe cystéine-sulfhydryle (disulfure mixte), cinquante fois plus soluble que la cystine.

En France, des ruptures de stock¹ de la spécialité ACADIONE (tiopropine)² ont été annoncées par l'ANSM en 2016.

TROLOVOL 300 mg, comprimé est également indiquée dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (SMR insuffisant), de la maladie de Wilson (SMR important, ASMR majeure, remboursable Sécurité sociale (taux 65%) et agréée aux Collectivités) et de l'intoxication au plomb (cette dernière indication fait l'objet d'un avis spécifique (en cours d'évaluation)).

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 Distribution contingentée. Lettre en date du 21 octobre 2016 du laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE à destination des professionnels de santé (22/12/2016) application/pdf (824 ko). Site internet de l'ANSM, 22 décembre 2016.

² tiopronine = alpha mercatopropionylglycine.

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.

Cystinurie :

- Adultes : 3 à 6 comprimés par jour
- Enfants 20 à 30 mg/kg/j répartie en 2 ou 3 prises administrées 1h avant les repas. La posologie doit être adaptée de façon à maintenir un taux de cystine urinaire inférieur à 200 mg/j. »

05 BESOIN MEDICAL^{3,4,5,6}

La cystinurie est une maladie rare liée à une anomalie du transport des acides aminés dans le tubule rénal, caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. La lithiase cystinique est l'expression clinique de la cystinurie, anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif, et représenterait de 1 à 2 % des calculs rénaux observés chez l'adulte et près de 10 % de ceux observés chez l'enfant.

Le diagnostic repose sur l'examen physique, la détection de calculs de cystine et le dosage de la cystine urinaire. L'excrétion quotidienne (par 24h) normale de cystine ne dépasse pas 0,13 millimole (mmol) (soit 31 mg) par jour chez l'adulte (à corriger par la « surface corporelle » chez l'enfant). En l'absence des urines de 24h, il est possible de calculer sur un échantillon d'urines le rapport cystine sur créatinine qui ne doit pas dépasser 0,03 mmol/mmol (ou 24 mg/g). Les patients atteints de cystinurie ont une excrétion urinaire supérieure à 2 mmol/jour (480 mg). L'échographie rénale est la méthode de choix pour la détection des calculs et le suivi.

Chez les patients homozygotes, l'excrétion urinaire de cystine est supérieure à 300-400mg/L par jour. La génétique moléculaire peut aider à confirmer le diagnostic.

Elle se développe à tout âge mais les coliques néphrétiques dues aux calculs de cystine apparaissent généralement au cours des 20 premières années (en moyenne vers 15 ans). Les garçons sont en général plus gravement atteints, avec des calculs rénaux plus fréquents avant 3 ans. Le risque de formation de calculs est de plus de 50% sur toute la vie. La lithiase est bilatérale dans plus de 75% des cas, le taux de récurrence de plus de 60%, plus élevé chez les hommes. Il a été montré que la cystine urinaire peut favoriser la formation de calculs calciques. L'évolution vers l'insuffisance rénale est rare.

En dehors du régime alimentaire (limitation des aliments riches en méthionine), deux mesures sont efficaces pour prévenir la formation et l'expansion de calculs :

- la dilution des urines : une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte est recommandée pour réduire l'osmolalité de la cystine urinaire,
- l'alcalinisation des urines : pour augmenter la solubilité de la cystine, elle est assurée par un apport en bicarbonate de sodium (qui a l'inconvénient d'un apport sodé) ou en citrate de potassium.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes ou sont mal respectées, un traitement médicamenteux avec un chélateur de la cystine dans l'urine est prescrit pour limiter sa cristallisation. En France,

³ « Les recommandations ou guidelines de la lithiase urinaire », Saussine C, Lechevallier E, Traxer O, Progrès en urologie 2008;18 :841-3.

⁴ « Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte. Mise au point du Comité lithiase de l'Association française d'urologie (CLAFU). Aspects généraux » Progrès en urologie 2013;23:1389-99.

⁵ « Medical Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults: A Systematic Review for American College of Physicians Clinical Guideline », Annals Intern Med 2013; 158: 535-43.

⁶ « Medical Management of Kidney Stones: AUA (American Urological Association) Guideline » J Urol 2014;192:316-24.

ACADIONE (tiopronine) est le seul médicament disponible ayant une AMM dans le traitement de la lithiase cystinique.

La lithotripsie extracorporelle peut être mise en œuvre pour l'élimination des calculs de faible taille (moins de 12 mm) mais cette technique est peu efficace du fait de la consistance des calculs de cystine. Une fragmentation des calculs de taille plus élevée par laser, voire une néphrolithotomie percutanée, est alors nécessaire.

Dans la mesure où les effets indésirables nombreux, gênants et/ou graves de la tiopronine sont un facteur limitant sa prescription, le besoin médical n'est que partiellement couvert, notamment en pédiatrie où la composition, le dosage et la forme pharmaceutique du seul chélateur disponible n'est pas adaptée à l'usage pédiatrique. ACADIONE contient dans ses excipients un perturbateur endocrinien (phtalates) en quantités supérieures au seuil admissible. En conséquence, son utilisation est déconseillée chez l'enfant.

La distribution de la spécialité ACADIONE a été contingentée en France fin 2016 pour éviter les ruptures de stock (survenues entre le 18/07/2012 et le 02/01/2013). L'ANSM recommande de restreindre sa prescription au seul traitement de la lithiase cystinique.

Le besoin thérapeutique est donc partiellement et mal couvert.

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
ACADIONE 250 mg (tiopronine) SANOFI-AVENTIS	Non	Traitement de la lithiase cystinique.	03/02/2016 (avis de RI)	Important		Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

En France, des ruptures de stock de la spécialité ACADIONE⁷ ont été annoncées par l'ASNM en 2016.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge de la lithiase cystinique repose sur des mesures de prévention non médicamenteuses :

- un régime pauvre en méthionine, précurseur de la cystéine, abaisse l'excrétion urinaire de cystine
- dilution des urines : il est essentiel de maintenir une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte.
- alcalinisation des urines : elle est assurée par un apport de bicarbonate de sodium (qui a l'inconvénient d'un apport sodé) ou de citrate de potassium.

Les autres traitements pouvant être mis en œuvre sont les techniques de fragmentation des calculs urinaires (lithotripsie extracorporelle, par laser, voire néphrolithotomie percutanée) et la chirurgie.

⁷ Distribution contingentée. Lettre en date du 21 octobre 2016 du laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE à destination des professionnels de santé (22/12/2016) application/pdf (824 ko). Site internet de l'ANSM, 22 décembre 2016.

► Conclusion

ACADIONE est le seul comparateur cliniquement pertinent de TROLOVOL.

07 INFORMATION SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté :

- les données de cinq études cliniques d'efficacité, non comparatives. Ces études ne seront pas décrites pour les raisons suivantes : les résultats de l'étude Strologo D⁸ ne portent que sur deux patients ayant reçu la D-pénicillamine à une posologie hors AMM, les 4 autres sont, anciennes^{9,10,11,12} et peu robustes au regard de leur méthodologie (absence de groupe contrôle, effectifs très réduits) pour évaluer la quantité d'effet de la D-Pénicillamine dans cette indication.
- une étude rétrospective¹³ et une étude de qualité de vie¹⁴, décrites ci-après.

08.1 Efficacité

Etude de DeBerardinis¹³

Cette étude rétrospective, non comparative avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la D-penicillamine sur la formation des calculs chez des enfants atteints de cystinurie. En plus du traitement par D-pénicillamine prescrite à la dose cible de 20 mg/kg/j, les enfants ont suivi un régime hyposodé et ont été hyperhydratés pour diluer les urines. Le critère principal de jugement a été la réduction de la fraction de cystine libre urinaire. La prévention de la formation de nouveaux calculs ou la régression de ceux existants étaient des critères secondaires d'efficacité.

Résultats :

Les 11 enfants inclus et traités par D-pénicillamine avaient un âge moyen au moment du diagnostic de 5,8 ans +/- 4,3 ans. Parmi eux, 9 avaient une lithiase rénale au moment du diagnostic de cystinurie. Six enfants ont reçu une posologie de 20 mg/kg/j, 5 ont été traités à des doses plus élevées, hors AMM (dose maximale à 40 mg/kg par jour). La durée moyenne de suivi a été de 109 +/- 73 mois.

Concentrations urinaires en cystine libre sur des échantillons urinaires prélevés toutes les 24h (critère de jugement principal).

Six enfants sur 11 ont eu des concentrations de cystine urinaire < 1 200 µM à des doses de D-pénicillamine comprise entre 20 et 40 mg/kg par jour ;

⁸ Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1869-73.

⁹ Chow GK, Streem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156:1576-8.

¹⁰ Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419-23.

¹¹ Halperin EC, Thier SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. *Yale J Biol Med* 1981;54:439-46.

¹² Crawhall JC, Scowen EF, Watts RW. Case report, Effect of penicillamine on cystinuria. *Br Med J* 1963;1:588-90.

¹³ DeBerardinis RJ, Coughlin CR 2nd, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008;180:2620-3.

¹⁴ Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: a single centre study. *BJU Int* 2015;116 (Suppl 3):31-5.

Les 5 autres ont eu des taux de cystine urinaire compris dans l'intervalle défini comme normal (défini entre 29 et 308 μM).

Chez les patients observants au traitement par D-pénicillamine, le taux de complexe cystine-pénicillamine a été comparable à la fraction de cystine libre.

Recherche de calculs tous les 6 mois.

Une diminution du nombre de calculs de taille réduite et non obstructifs a été rapportée (donnée chiffrée non communiquée). De nouveaux calculs et/ou la survenue d'épisodes de coliques néphrétiques aigus sont survenus chez 6 enfants sur 11 pendant la période de l'étude. D'après les auteurs, ces épisodes sont survenus lors de période de faible observance des enfants au traitement mise en évidence par une absence de D-pénicillamine dans les urines. Suite à ces épisodes, des interventions chirurgicales ont eu lieu. Les cinq autres enfants n'ont pas eu de coliques néphrétiques.

Ces données suggèrent l'efficacité de la D-pénicillamine pour réduire la cystinurie et limiter la survenue de calculs urinaires à une posologie comprise entre 20 et 40 mg/kg/j. Néanmoins, l'effet intrinsèque du médicament est à relativiser au regard de l'efficacité des autres interventions et sachant que plus de la moitié des enfants n'ont pu poursuivre le traitement à la posologie ciblée. Le caractère rétrospectif et non comparatif de cette étude limite également la robustesse de ces données.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude DeBerardinis RJ¹³

Sur les 11 enfants inclus, deux arrêts de traitement sous D-pénicillamine ont été rapportés : une protéinurie survenue après 3 ans de traitement et récidivante et un élastome perforant serpigneux après 15 ans de traitement. Plusieurs patients ont subi des effets indésirables non graves et de durée transitoire (douleurs articulaires par exemple) ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Aucune adaptation ou diminution de la dose de D-pénicillamine pour des raisons de tolérance n'a eu lieu au cours de l'étude. Selon les auteurs, l'augmentation progressive des doses de D-Pénicillamine permettrait d'améliorer la tolérance.

Etude Barbey F¹⁰.

Vingt-sept adultes atteints de cystinurie ont été traités dans le centre d'étude pendant une durée moyenne de 11,6 ans (312 patients-années). En cas d'échec des mesures standards, neuf patients ont reçu soit de la D-pénicillamine (600 à 1200 mg/j) soit de la tiopronine (500 à 1 000 mg/j).

Six sorties d'études ont été rapportées : 4 patients traités par D-pénicillamine et 2 par tiopronine pour cause de protéinurie (2 patients), d'intolérance gastrique (2 patients), d'apparition d'un prurit (1 patient) et de suspicion de sclérose multiple (1 patient).

Etude Halperin E.C¹⁵.

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers issus de 6 centres médicaux au nord-est des Etats-Unis pour tous les patients atteints de cystinurie, diagnostiqués entre 1940 et 1978. Deux groupes comparables de patients traités par 1 ou 2 g/j de D-pénicillamine, ou non, ont été constitués. Son objectif était notamment de définir la fréquence de survenue et la nature des effets indésirables.

Sur 56 patients analysés, 32 patients ont reçu la D-pénicillamine et 24 un traitement par intervention chirurgicale. Tous les patients du groupe D-pénicillamine ont eu des EI : rash cutané (44%), fièvre (38%), protéinurie (34 %), prurit (22%), arthropathie (16%), troubles du goût et de l'odorat (9%), et 18 d'entre eux (56%) ont interrompu le traitement du fait de ces effets

¹⁵ Halperin E.C. The Use of D-Penicillamine in Cystinuria: Efficacy and Untoward reactions. YJBM 1981;439-446.

indésirables. Le D-pénicillamine a pu être maintenue pendant 1 an ou plus chez 17 de ces 32 patients.

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, des nausées, vomissements, une diarrhée, perte d'appétit, éruption cutanée, parfois vésiculeuse et pouvant affecter les muqueuses, une élévation transitoire des transaminases, une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et de zinc, une 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 (arrêt du traitement surtout à partir d'1 g par 24 heures) : des cas d'atteintes rénales sévères ou de révélation tardive ont été rapportés: syndromes néphrotiques, insuffisances rénales aiguës, glomérulonéphrites parfois graves pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique.
- des cas de pneumopathie interstitielle et de bronchiolite oblitérante ont été rarement rapportés. Elles sont semblables aux complications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde et peuvent régresser à l'arrêt du médicament.

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

- cutané-muqueux :
 - 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 Qualité de vie

Etude Parr¹⁴

La qualité de vie d'adultes volontaires pris en charge pour une cystinurie dans un centre en Australie a été étudiée dans cette enquête. Les patients ayant été contacté par téléphone devaient compléter un questionnaire SF-36 portant sur leurs caractéristiques démographiques, traitement médical et interventions chirurgicales. Parmi les 14 patients inclus, 13 ont répondu avoir reçu des traitements dont 8 la D-pénicillamine à la posologie de 1 à 4 g/jour pendant une moyenne de 7 ans. Concernant l'évaluation de la qualité de vie à l'aide de l'échelle SF-36, en comparaison aux scores relevés en population générale en Australie, les patients de cette étude ont eu des scores inférieurs pour 7 des huit dimensions évaluées. Ce résultat n'est pas interprétable. A noter que ces données suggèrent que les patients ne poursuivent pas le traitement au long cours par D-pénicillamine en raison de ces effets indésirables qui altèrent leur qualité de vie. En effet, 12 des 13 patients ont rapporté avoir eu des effets indésirables à l'origine de l'arrêt de leur traitement.

08.4 Résumé & discussion

Les données présentées par le laboratoire pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la D-Pénicillamine dans le traitement de la cystinurie reposent sur des études non comparatives et de faible qualité méthodologique.

On ne dispose pas d'étude comparative versus tiopronine (ACADIONE).

Les seules données disponibles suggèrent l'efficacité de la D-pénicillamine pour réduire la cystinurie et limiter la survenue de calculs urinaires à une posologie comprise entre 20 et 40 mg/kg/j. Néanmoins, l'effet intrinsèque du médicament est à relativiser au regard de l'efficacité des autres interventions, sachant que plus de la moitié des enfants n'ont pu poursuivre le traitement à la posologie ciblée. Le caractère rétrospectif et non comparatif limite également la robustesse de ces données.

La D-Pénicillamine et la tiopronine sont tous deux des chélateurs de la cystine susceptible de limiter sa cristallisation dans les urines et ainsi prévenir la récurrence lithiasique. Ces deux médicaments ont une structure chimique et un mécanisme d'action similaires.

Le profil de tolérance de la D-Pénicillamine paraît moins favorable que celui de la tiopronine (ACADIONE) déjà qualifié de médiocre¹⁶ compte tenu des taux d'arrêt de traitement sous D-pénicillamine.

Les données d'une étude de qualité de vie ne sont pas interprétables. A noter que ces données suggèrent que les patients ne poursuivent pas le traitement au long cours par D-pénicillamine en raison des effets indésirables qui altèrent leur qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance, très limitées, et d'un niveau de preuve faible, qui suggèrent une efficacité de TROLOVOL sur la réduction de la formation de nouveaux calculs rénaux, du nombre et de la dimension des calculs rénaux préexistants, et de la concentration urinaire en cystine libre, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité de TROLOVOL qui, de ce fait, n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

¹⁶ Cf. Avis de réinscription de ACADIONE 250 mg, comprimé dragéifié rendu par de la Commission de la transparence le 23/07/2014.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la prise en charge sont l'éradication ou la surveillance des calculs existants, la prévention de la formation de nouveaux calculs et de l'insuffisance rénale dans les formes graves récidivantes.

Si la dilution des urines visant à maintenir une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte et si l'alcalinisation des urines sont insuffisantes ou mal respectées, la prescription d'un chélateur de la cystine peut être nécessaire. ACADIONE (tiopronine) était jusqu'à présent le seul médicament ayant une AMM validée dans le traitement de la lithiase cystinique. Mais ses effets indésirables sont un facteur limitant sa prescription et la bonne observance du patient au traitement. On note également des ruptures de stock

Le laboratoire fait état de revues de la littérature^{17,18} proposant de prescrire la tiopronine ou la D-Pénicillamine dans les rares situations où les mesures d'alcalinisation des urines et d'augmentation de la diurèse seraient insuffisantes. La tiopronine serait mieux tolérée que la D-Pénicillamine, les deux médicaments ayant une efficacité similaire sur la formation des calculs. Mais la méthodologie de ces recommandations n'est pas précisée, ces recommandations ne sont pas gradées selon les niveaux de preuve. Ces données reposent sur l'expérience clinique et l'avis (non formalisé) des experts consultés.

Selon les données consultables sur le site des maladies rares Orphanet :

- « Le traitement nécessite plusieurs approches pour prévenir la formation et l'expansion de calculs : hydratation intense pour réduire l'osmolalité de la cystine urinaire, alcalinisation des urines pour augmenter la solubilité de la cystine (le plus souvent avec du citrate de potassium) et traitement chélateur de la cystine (alpha mercatopropionylglycine ou tiopronine et D-pénicillamine) pour faire baisser le taux de cystine libre dans les urines. Mesurer les fractions de cystine urinaire libre permet la titration des agents chélateurs.
- Les effets secondaires de la D-pénicillamine et de la tiopronine font souvent interrompre le traitement et nécessitent un apport complémentaire en zinc, cuivre et/ou vitamine B6. Un régime faible en protéines chez les adultes, et même les adolescents, est moins efficace. Une surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires est conseillée.
- Une lithotripsie extracorporelle est possible pour les petits calculs (moins de 12mm) mais donne peu de résultats du fait de la consistance des calculs de cystine. Au-delà de cette taille, une fragmentation des calculs par laser, voire une néphrolithotomie percutanée, est nécessaire.
- Le pronostic est bon, mais la faible observance des patients, et la récurrence des calculs nécessitant le recours à la chirurgie peuvent très rarement une insuffisance rénale. »

Selon le RCP des spécialités TROLOVOL et ACADIONE, les éléments suivants doivent être pris en compte également :

- Les contre-indications de ces deux médicaments sont similaires (néphropathies, altérations hématologiques importantes, lupus érythémateux, myasthénie, dermatoses sévères) sauf 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 est alors seul contre-indiqué.
- La D-Pénicillamine et la tiopronine (ACADIONE) ne doivent être prescrits en cas d'antécédents d'accidents graves (aplasie médullaire, pemphigus, myasthénie) aux dérivés thiols.

¹⁷ Moe OW. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011;79:385-92.

¹⁸ Traxer O. Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Prog Urol* 2008;18 :832-6.

- Chez l'enfant :
 - o TROLOVOL au dosage à 300 mg/comprimé n'est pas adapté à l'enfant de moins de 6 ans.
 - o ACADIONE contient dans ses excipients un perturbateur endocrinien (phtalates) en quantités supérieures au seuil admissible. En conséquence, son utilisation est également déconseillée chez l'enfant.

Place de TROLOVOL dans la prise en charge de la cystinurie :

TROLOVOL est un traitement de seconde intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques comprenant l'hyperhydratation, un régime pauvre en méthionine et en sodium et l'alcalinisation des urines. Il représente une alternative à la tiopronine (ACADIONE).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- La lithiase cystinique est une maladie rare et grave. Les récurrences de lithiase exposent au risque d'insuffisance rénale.
- TROLOVOL 300 mg, comprimé est un traitement à visée préventive et curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de la D-Pénicillamine dans le traitement de la cystinurie est modéré.
- Il n'existe qu'une alternative médicamenteuse : ACADIONE (tiopronine) dont la distribution est contingentée au seul traitement de la lithiase cystinique depuis 2016 pour éviter les ruptures de stock.
- Après dilution et alcalinisation des urines et lorsque la tiopronine (ACADIONE) ne peut être prescrite, TROLOVOL représente la seule alternative disponible en France. Il s'agit d'un médicament de seconde intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité et de la rareté de la cystinurie,
- d'un besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en l'absence d'impact établi sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, y compris chez l'enfant,

TROLOVOL 300 mg, comprimé n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge de la cystinurie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé est faible dans l'indication de l'AMM « traitement de la cystinurie ».

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 cystinurie » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration (études non comparatives et de faible qualité méthodologique),
- l'absence de donnée permettant de situer la D-Pénicillamine par rapport à la tiopronine (ACADIONE) dans le traitement de la cystinurie,
- le mauvais profil de tolérance de la D-Pénicillamine,
- l'absence de dosage de TROLOVOL 300 mg adapté à l'enfant de moins de 6 ans,

la Commission considère que TROLOVOL 300 mg n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la cystinurie qui comprend pour comparateur pertinent la tiopronine (ACADIONE).

010.3 Population cible

La population estimée est celle des patients adultes et enfants de plus de 6 ans ayant une cystinurie.

En l'absence de donnée épidémiologique française solide, une estimation de la population cible de TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé dans le traitement de la cystinurie est proposée : selon le site Orphanet¹⁹, la prévalence de la cystinurie varie selon les ethnies et la géographie. Elle est de 1/2 500 dans la population libyenne juive et de 1/100 000 en Suède, avec une moyenne de 1/7 000. En rapportant cette fourchette moyenne à la population française, la population de patients ayant une cystinurie en France serait comprise entre 6 600 et 33 000 patients.

Selon une étude épidémiologique rétrospective faite en France, entre avril 2009 et janvier 2012, 65,1% des 442 patients dont les données ont été collectées recevaient un traitement par un agent chélateur²⁰. Sous réserve des limites méthodologiques de ces données, au maximum 21 450 patients relèveraient de TROLOVOL dans le traitement de la cystinurie en France.

En conclusion, la population cible de TROLOVOL est au maximum de 21 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en comprimés à 300 mg est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement chez les adultes et enfants de plus de 6 ans.

Il n'est pas adapté aux enfants de moins de 6 ans. Un dosage et une forme adaptée aux jeunes enfants est donc nécessaire.

► Demandes de données

La Commission souhaite que soit mis en place un registre de patients (recueil exhaustif) documentant les conditions d'utilisation de TROLOVOL, son efficacité et sa tolérance dans le traitement de la cystinurie. La Commission souhaite être destinataire des résultats lors du réexamen de la spécialité en vue de la demande de réinscription.

¹⁹ Consultation en juin 2017

²⁰ Prot-Bertoye C et al, French Cystinuria Group. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:842-51.