

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 février 2014

ORPHACOL 50 mg, gélule

Boîte de 30 (CIP : 34009 416 886 0 7)

Boîte de 60 (CIP : 34009 416 887 7 5)

ORPHACOL 250 mg, gélule

Boîte de 30 (CIP : 34009 416 890 8 6)

Laboratoire CTRS

DCI	acide cholique
Code ATC (2012)	A05AA03 (Médicaments à base d'acides biliaires)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde-oxdoréductase ou à un déficit en Δ4-3-oxo stéroïde 5β-réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans ainsi que chez les adultes. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Les bénéfices de l'utilisation de l'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en Δ4-3-oxo stéroïde 5β-réductase dès leur diagnostic sont établis depuis 1993, date de la première mise à disposition en France sous forme de préparation hospitalière par l'AP-HP puis sous ATU nominative dès 2007. En particulier, aucun des 20 patients suivis en France et traités par l'acide cholique depuis cette date n'a eu recours à la transplantation hépatique, seule autre option thérapeutique. Le traitement par acide cholique permet de surseoir à la transplantation hépatique et d'améliorer l'ensemble de la symptomatologie, de normaliser la biologie, d'améliorer les lésions histologiques hépatiques, avec une bonne tolérance. Plusieurs femmes traitées ont mené à terme des grossesses donnant naissance à des enfants en bonne santé.</p> <p>En l'absence d'alternative thérapeutique, autre que le recours à la greffe hépatique, pour ces déficits héréditaires à l'évolution létale dans les premières années en l'absence de traitement, la Commission de la transparence considère que les spécialités ORPHACOL apportent une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie thérapeutique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Il existe un consensus international dans la littérature pour affirmer que l'acide cholique est le traitement de choix du déficit en 3β-HSD.</p> <p>Quant au déficit en Δ4-3-oxoR, à l'exception d'un patient, tous les traitements rapportés dans la littérature utilisant de l'acide cholique ont été efficaces, seul ou en association. En France, sur les trois patients traités pour ce déficit, deux sont aujourd'hui en monothérapie sous ORPHACOL.</p>
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 12 septembre 2013 AMM sous circonstances exceptionnelles <i>(En octobre 2009, demande d'enregistrement basée sur le principe actif d'un usage médical bien établi et dans des circonstances exceptionnelles - Avis positif du Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMA le 16 décembre 2010 - Notification d'une décision de refus d'AMM au motif que la conjonction des 2 procédures est en contradiction avec la réglementation communautaire - Décision invalidée par la Cour de Justice Européenne le 4 juillet 2013)</i>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin (désignation accordée le 18 décembre 2002, confirmée le 12 janvier 2011). ATU nominative. Rétrocession.

Classification ATC	2012 A Voies digestives et métabolisme A05 Traitement de la bile et du foie A05A Traitement de la vésicule biliaire A05AA Médicaments à base d'acides biliaires A05AA03 Acide cholique
--------------------	---

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de ORPHACOL 50 mg et ORPHACOL 250 mg, gélule, dont le principe actif est l'acide cholique, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

En France, l'acide cholique a été mis à disposition d'abord sous forme de préparations hospitalières (1993) puis sous ATU nominative (depuis octobre 2007).

L'acide cholique est quantitativement le plus important des acides biliaires primaires, constituants essentiels de la bile.

ORPHACOL est le premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des déficits en 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde-oxydoréductase ou en Δ^4 -3-oxo stéroïde 5β -réductase.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxo stéroïde 5β -réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans ainsi que chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un hépatologue expérimenté ou un hépatologue pédiatre dans le cas de patients pédiatriques.

En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées. Les patients doivent être suivis comme suit: tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant les trois ans qui suivent et annuellement par la suite.

Posologie

La dose doit être ajustée pour chaque patient, dans un service spécialisé, en fonction des profils chromatographiques des acides biliaires sanguins et/ou urinaires.

Déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde oxydoréductase

La dose quotidienne se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. Dans tous les groupes d'âge, la dose minimale est de 50 mg et la dose est ajustée par paliers de 50 mg. Chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg.

Déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde- 5β -réductase

La dose quotidienne se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. Dans tous les groupes d'âge, la dose minimale est de 50 mg et la dose est ajustée par paliers de 50 mg. Chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Physiologiquement, l'acide cholique (acide biliaire principal) représente 2/3 et l'acide chénodésoxycholique 1/3, des acides biliaires primaires. Les acides biliaires sont nécessaires à la sécrétion de la bile par l'hépatocyte et sont indispensables à l'absorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles. Ces composants organiques physiologiques sont confinés presque exclusivement à la circulation entéro-hépatique. La biosynthèse des deux acides biliaires primaires, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, à partir du cholestérol met en jeu au minimum 16 enzymes différentes dont la plupart sont préférentiellement exprimées au niveau hépatique. Elle est régulée par un rétrocontrôle négatif exercé par les produits terminaux et certains de leurs métabolites. Ces métabolites, les acides biliaires secondaires, sont produits par la flore bactérienne intestinale et incluent notamment l'acide désoxycholique, l'acide lithocholique et l'acide ursodésoxycholique.

ORPHACOL vise à palier le défaut de synthèse de l'acide cholique lié à 2 enzymes : le déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde-oxydoréductase (3β -HSD) ou en Δ^4 -3-oxo stéroïde 5β -réductase (Δ^4 -3-oxoR).

Ce défaut de synthèse conduit à la production et à l'accumulation de métabolites anormaux des acides biliaires, hautement hépatotoxiques, à l'origine d'une cholestase grave, puis d'une insuffisance hépatocellulaire évolutive irréversible et presque toujours létale en l'absence de traitement. La pathologie se manifeste habituellement dans les premières années, voire mois (pour le déficit en Δ^4 -3-oxoR) de la vie.

Ces affections, extrêmement rares sont des maladies héréditaires autosomiques récessives, fortement liées à la consanguinité. Les déficits en 3β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase et en Δ^4 -3 oxostéroïde 5β -réductase sont liés respectivement à des mutations du gène HSD3B7 (chromosome 16) et AKR1D1 (SRD5B1) (chromosome 7).

Dans la majorité des cas le tableau clinique apparaît dans les premiers mois de la vie. Cependant la confirmation du diagnostic peut être tardive compte tenu de l'errance diagnostique, les cliniciens non experts pouvant être déroutés par une symptomatologie atypique.

L'expression clinique de ces deux déficits est liée d'une part à l'atteinte hépatique propre et d'autre part aux conséquences de l'anomalie de la constitution de la bile qui entraîne un retentissement sur l'absorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles.

Le tableau classique correspond à un enfant présentant des signes de cholestase avec un ictère, une hépatomégalie, des transaminases élevées et une hyperbilirubinémie contrastant avec une absence de prurit, une activité sérique de la GammaGT normale, une concentration sérique en acides biliaires normale ou basse.

En fonction du délai entre les premiers symptômes et la confirmation du diagnostic, les enfants peuvent présenter des signes de rachitisme (malabsorption de la vitamine D), des troubles de la coagulation (malabsorption de la vitamine K), une insuffisance hépatocellulaire.

La stéatorrhée est 5 à 6 fois supérieure à la normale. L'abolition des réflexes ostéo-tendineux, secondaire à une malabsorption en vitamine E, est fréquente.

Une analyse des urines par spectrométrie de masse couplée à une chromatographie (FAB-MS ou GC-MS) montre une excrétion urinaire élevée d'acides biliaires cohérente avec la cholestase, mais qualitativement une absence d'acides biliaires primaires et la présence de métabolites anormaux des acides biliaires dans les urines (et éventuellement dans le sang). La confirmation définitive du diagnostic se fait par séquençage génétique.

En l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée, l'évolution est presque toujours fatale avec l'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire progressive et irréversible.

Auparavant, en dehors de traitements palliatifs visant à corriger les perturbations métaboliques liées à ces pathologies (en particulier, les déficits en vitamines liposolubles, A, D et K - indispensables à une croissance normale) ou du recours aux très rares acides biliaires alors disponibles dans l'arsenal thérapeutique, la seule alternative susceptible d'éviter l'issue fatale pour ces deux pathologies était la transplantation hépatique avec toutes ses limites, surtout dans les premiers mois de la vie.

L'apport d'acide cholique exogène à des doses physiologiques (≤ 500 mg/jour chez l'adulte) permet :

- Un rétablissement de la composante du flux biliaire dépendante des acides biliaires permettant de restituer la sécrétion biliaire et l'élimination biliaire des métabolites toxiques,
- Une inhibition de la production des précurseurs des acides biliaires primaires hépatotoxiques et cholestatiques par un rétro-contrôle négatif sur la 7-alpha-cholestérol-hydroxylase, enzyme-clé dans la chaîne de synthèse des acides biliaires,
- Une amélioration de la croissance de l'enfant en corrigeant la malabsorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles.

Le traitement par acide cholique, débuté suffisamment tôt, conduit à une amélioration progressive du tableau clinique avec retour à une vie normale.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

✓ A base d'acide chénodésoxycholique ou d'acide ursodésoxycholique

A titre informatif, des spécialités à base d'autres acides biliaires, l'acide chénodésoxycholique (le 2^{ème} acide biliaire primaire) ou l'acide ursodésoxycholique (acide biliaire secondaire), ont été utilisées hors AMM :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
CHENODEX 250 mg, comprimé (acide chénodésoxycholique) <i>Commercialisation arrêtée depuis 1999</i>	Oui	Lithiase biliaire cholestérolique	-	-	Radiation 17/01/2005
URSOLVAN, gélule (acide ursodésoxycholique) Sanofi-Aventis France	Oui	Lithiase biliaire cholestérolique : Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. Hépatopathies cholestatiques chroniques : En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose.	20 mars 2013	Le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les lithiases vésiculaires symptomatiques et non compliquées, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. Le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les cholestases intrahépatiques chroniques.	Séc. Soc. (65%) Coll

*classe pharmaco-thérapeutique

Deux spécialités, à base de ces mêmes autres acides biliaires, sont actuellement disponibles sous statut d'ATU nominative :

- XENBILOX 250 mg (acide chénodésoxycholique), gélule,
- URSOFALK 50 mg/ml (acide ursodésoxycholique), suspension buvable.

En principe, un traitement associant l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique pourrait s'avérer plus efficace que la monothérapie par l'acide cholique, car il reproduirait la composition endogène des acides biliaires primaires. Mais l'administration d'acide chénodésoxycholique dans ces deux déficits est contre-indiquée pour plusieurs raisons :

- Le métabolite secondaire de l'acide chénodésoxycholique est l'acide lithocholique, qui est connu pour sa forte hépatotoxicité à doses élevées¹, l'acide chénodésoxycholique est formellement contre-indiqué en cas d'atteinte ou d'insuffisance hépatique (Cf. RCP CHENODEX).
- L'acide chénodésoxycholique peut être à l'origine de diarrhées, même à des doses thérapeutiques et plus encore à doses suprathérapeutiques^{2,3}.

¹ Kakis G, Yousef IM. Pathogenesis of lithocholate- and tauroolithocholate-induced intrahepatic cholestasis in rats. Gastroenterology, 1978. 75(4): 595-607.

Pour certains patients avec un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo stéroïde 5 β -réductase, l'association d'acide cholique à une faible dose d'acide ursodésoxycholique (4 mg/kg) peut parfois être nécessaire^{4,5,6,7,8,9}.

✓ A base d'acide cholique

En France, l'acide cholique a été mis à disposition en 1993 sous forme de préparation hospitalière mise au point par l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Après plusieurs années de développement interne à l'AP-HP, l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP a obtenu en 2002 le statut de médicament orphelin pour l'acide cholique. Un accord de partenariat a été signé en 2007 entre l'AP-HP et le laboratoire CTRS. En 2007, le Laboratoire CTRS a enregistré l'acide cholique sous l'appellation ORPHACOL, des Autorisations Temporaires d'Utilisation (remplaçant les préparations hospitalières) ont été octroyées en France. La spécialité a ensuite obtenu son enregistrement au niveau européen.

Une spécialité à base d'acide cholique, CHOLBAM 50 mg et 250 mg, gélules, est disponible sous statut d'ATU de cohorte accordée par l'ANSM le 19 juillet 2013, modifiée en novembre 2013 puis en janvier 2014¹⁰. Cette spécialité a obtenu un avis positif du CHMP en janvier 2014¹¹ (qui révisé un avis du CHMP de novembre 2013) dans une indication désormais différente de celle de ORPHACOL, à savoir le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit d'une des enzymes suivantes :

- stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT),
- 2-(ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR),
- cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1),

chez les nourrissons à partir de l'âge d'un mois, l'enfant, l'adolescent jusqu'à 18 ans et l'adulte pour un traitement continu à vie.

² Setchell KDR et al. Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease, in Bile acids as therapeutic agents. From basic science to clinical practice, G. Paumgartner A. Stiehl, and W. Gerok. Editors. 1991, Kluwer Academic: Boston. 367-373.

³ Sigma-tau Arzneimittel GmbH, Chenofalk (Chenodeoxycholic Acid 250 mg) - Summary of Product Characteristics, 2008: Germany.

⁴ Gonzales E et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009; 137: 1310-1320.

⁵ Setchell KD et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. J Clin Invest, 1998. 102(9): p. 1690-703.

⁶ Daugherty CC et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency). Hepatology 1993; 18: 1096-101.

⁷ Balistreri WF. Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism--clinical implications. J Inherit Metab Dis 1991; 14: 459-77.

⁸ Balistreri W.F. Inborn errors of bile acid biosynthesis: Clinical and therapeutic aspects. , in Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances, A.F. Hofmann, G. Paumgartner, and A. Stiehl, Editors. 1995, Kluwer Academic Publishers: London. 333-353.

⁹ Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 145-72, vii.

¹⁰ ANSM. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations CHOLBAM 50 mg et 250 mg, gélules (Acide Cholique). Février 2014 – Version 3

¹¹ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Cholic acid FGK - cholic acid. EMA/CHMP/30450/2014. 23 January 2014.

06.2 Autres technologies de santé

Il s'agit de la chirurgie avec la transplantation hépatique qui n'est plus pratiquée depuis la mise à disposition de l'acide cholique initialement sous forme de préparations hospitalières (1993) puis sous ATU nominative (2007).

Dans les publications identifiées par le laboratoire, le suivi de 4 cas de transplantation hépatique est évoqué :

- 2 chez des sujets porteurs de déficit en 3β -HSD. L'un a dû subir la transplantation en raison d'un diagnostic tardif et donc d'un état général très détérioré ; pour le second cas on ne dispose pas d'information de suivi¹².
- 2 chez des sujets porteurs de déficits en Δ^4 -3-oxoR. L'un des patients transplantés, un Sri-lankais suivi au Royaume Uni est décédé post-transplantation à l'âge de 19 semaines¹³ ; pour le second, un sujet Taïwanais, on ne dispose pas d'information¹⁴.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant une AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

- Autorisation de mise sur le marché :

Procédure en cours en Suisse (dépôt 4ème trimestre 2013)

- Prise en charge :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Suisse	OUI	Indications : idem ; programme compassionnel de l'Assurance Invalidité.

La demande de prise en charge à l'étranger (Italie, Royaume-Uni...) devrait être déposée prochainement.

¹² Cheng JB. et al. Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1833-41.

¹³ Lemonde HA et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. Gut 2003; 52: 1494-9.

¹⁴ Ueki I et al. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta-steroid 5beta-reductase deficiency. J Gastroenterol Hepatol 2009 24:776-85

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande sont :

- les données d'une cohorte de 15 patients suivis par le département d'Hépatopédiatrie du CHU de Bicêtre (AP-HP) de 1993 à 2007^{4,15}. Ces patients ont été traités dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique puis sous Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives à partir de 2007.
- les données extraites de la base de données (Orphabase) constituée par le laboratoire CTRS à partir des informations transmises par les cliniciens et portant sur 20 patients suivis en France (présentées au chapitre 08.3 Données d'utilisation/de prescription).
- des données de la littérature.

Aucune étude contrôlée n'était envisageable pour des raisons éthiques, la pathologie touchant préférentiellement des nourrissons et le pronostic vital étant engagé chez les patients non traités.

08.1 Efficacité

8.1.1 Données de la cohorte française

La cohorte française inclut 15 patients suivis par le département d'Hépatopédiatrie du CHU de Bicêtre. L'analyse porte sur la période 1993 à 2007.

Les informations concernant la période précédant le diagnostic formel et donc la mise sous acide cholique (AC) ont été recueillies de manière rétrospective. Le diagnostic était suspecté devant l'existence d'une cholestase à γ GT normale (ou subnormale) sans prurit, associée à des acides biliaires sériques diminués ou normaux. La confirmation du diagnostic était obtenue par analyse en FAB ou GC-MS (chromatographie en phase gazeuse) des acides biliaires urinaires après exclusion des autres causes de cholestase. Une confirmation moléculaire était recherchée par analyse du gène des patients codant soit pour la 3β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase soit pour la Δ 4-3-oxostéroïde 5β -réductase.

Critères d'évaluation

- **Evaluation clinique** incluant systématiquement le poids, la taille, le transit, l'existence d'un prurit, la recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'un ictère, des réflexes ostéo-tendineux, réalisée avant traitement puis tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année puis tous les ans. Pour l'évaluation de la survie globale, le recours à une transplantation hépatique était considéré comme un échec du traitement.

- **Evaluation biologique** des fonctions hépatiques : dans le sang étaient mesurés à la même fréquence, les ASAT, ALAT, γ GT, PAL, les bilirubinémies totale et conjuguée, les acides biliaires totaux, le temps de Quick et le facteur V. L'hémogramme, l'ionogramme sanguin, la cholestérolémie, la triglycémie et l' α -fœtoprotéine complétaient ce bilan.

Une étude en GC-MS des acides biliaires sériques a été réalisée tous les ans.

Une étude en GC-MS des acides biliaires urinaires a été réalisée au bout de 3 mois de traitement puis tous les 6 mois dans l'année suivante puis tous les ans.

- **Echographie abdominale** réalisée tous les ans.

- **Evaluation histologique** par biopsie réalisée avant le début du traitement par l'acide cholique et au bout de 5 ans de traitement. Toutes les biopsies réalisées chez les patients ont été relues et ré-

¹⁵ Gonzales E. Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique. Thèse pour le doctorat en médecine. Université Pierre et Marie Curie. Soutenue publiquement le 30 novembre 2006. N°2006PA06S029.

analysées selon une fiche de recueil standardisée par le même anatomopathologiste ; le stade de fibrose ainsi que le grade d'activité ont été évalués sur l'échelle METAVIR¹⁶.

Résultats

Un total de 13 patients avait un déficit en 3 β -HSD et 2 patientes avaient un déficit en Δ^4 -3-oxoR (cf tableau 1).

Les premiers symptômes sont généralement apparus au cours des premiers mois de vie, entre 0,1 et 0,9 an, un peu plus tardivement pour 4 patients.

Une fois le diagnostic établi, les enfants ont été traités par l'acide cholique. Avant que ne soit posé le diagnostic formel, les patients étaient traités par acide ursodésoxycholique (AUDC) afin d'éviter tout surdosage d'acide biliaire primaire si l'un de ces déficits n'était pas confirmé. Par ailleurs, certains patients n'ont été pris en charge par l'équipe de Bicêtre que tardivement et ont été traités par acide ursodésoxycholique, seule préparation d'acide biliaire alors disponible.

Tableau 1 : Récapitulatif des traitements administrés pour les 15 patients de la cohorte française

Récapitulatifs des traitements						
	Age des premiers symptômes	Age au diagnostic	Age AUDC	Age AC+AUDC	Age AC	Durée AC
Patients porteurs d'un déficit en 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-stéroïde oxydoréductase						
A	0,3	3,4	0,3	3,9	4,4	20,0
B	0,1	3,6	3,6	4,3	4,9	20,0
C	3,9	7,8	4,2	7,8	8,3	20,0
D1	0,5	3,1	3	4,3	4,8	20,0
D2	0,4	0,4	0,5	-	0,55	10,6
E1	0,9	4,8	3,8	5,3	5,8	20,0
E2	0,75	13	10,3	13,1	13,6	20,0
F	1,75	2,1	2,2	-	2,3	17,4
G1	2	2,1	2,2	-	2,3	17,4
G2	2,4	11,5	11,6	-	11,7	17,4
H	0,2	0,2	0,2	0,3	1,3	16,3
I1	0,5	5	4,8	-	5,2	12,0
I2	0,1	0,1	-	-	0,2	11,3
Patientes porteuses d'un déficit en Δ^4-3-oxostéroïde 5β-réductase						
J1	0,1	0,4	0,4	0,8	1,9	16,0
J2	0,1	0,4	0,4	0,8	1,9	16,0

Sont précisés en année : l'âge des premiers symptômes évocateurs de la pathologie, l'âge du patient au moment du diagnostic, l'âge au début du traitement par AUDC, l'âge au moment de l'ajout d'AC, l'âge à l'arrêt de l'AUDC et au passage à l'AC seul et la durée totale du traitement par l'acide cholique.

La durée de traitement sous acide cholique la plus courte est de 10,6 ans, la plus longue est de plus de 20 ans.

✓ Caractéristiques initiales des 13 patients avec un déficit en 3 β -HSD

Ces 13 enfants sont issus de 9 familles. Une consanguinité parentale était connue pour 4 familles. Parmi ces 4 familles, 3 d'entre elles avaient déjà perdu un enfant d'une affection hépatique chronique évolutive.

Les patients traités étaient toujours en vie après une médiane de traitement de 17,35 ans, avec une qualité de vie normalisée documentée. Aucun patient n'a subi une greffe de foie.

Données cliniques

¹⁶ METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 20:15-20.

Le poids moyen était à - 0,39 DS, six malades avaient un poids inférieur ou égal à -1 DS. La taille moyenne était à - 0,38 DS, six malades avaient une taille inférieure ou égale à -1 DS.

Données biologiques

La bilirubinémie totale était élevée chez 9 patients avec une moyenne à 68,5 µmol/l (6 – 254 ; normale < 17). La bilirubinémie conjuguée était en moyenne à 47,3 µmol/L (2 – 214 ; normale < 5). Les ASAT étaient en moyenne à 183 UI/L (25 – 1469 ; normale < 45). Les ALAT étaient en moyenne à 173 UI/L (16 – 1412 ; normale < 40). Les PAL étaient en moyenne à 455 (111 – 1165 ; normale < 320). Les GGT étaient en moyenne à 25,6 UI/L (normale < 30). Une seule patiente avait des tests hépatiques dans la limite de la normale, tandis que 2 patients avaient des anomalies minimales des tests hépatiques. Cinq malades avaient un trouble de la coagulation avec un TP < 70%.

La stéatorrhée évaluée chez 8 des 13 patients était anormalement élevée chez 7 d'entre eux et normale chez un seul. Sa valeur moyenne était de 10,4 g/24h (0,34 – 28 ; normale < 2,5 g/24 h).

Sur 10 patients pour lesquels une recherche de carence en vitamine A ou E a été réalisée, 2 avaient une carence en vitamine A et 8 une carence en vitamine E.

Le dosage des acides biliaires sériques totaux était normal ou bas chez les 9 malades pour lesquels ce dosage a été réalisé.

Données radiologiques

L'échographie hépatique était normale chez 5 malades. Une hépatomégalie était présente chez 8 malades, associée à une splénomégalie chez 4 malades. Neuf patients avaient un ictère. Un patient avait des signes radiologiques de rachitisme. L'échographie rénale montrait des kystes rénaux chez 5 malades.

Données histologiques

Un malade avait une histologie hépatique subnormale, 2 autres patients avaient un tableau d'hépatite cholestatique à cellules géantes et les 10 autres patients une hépatopathie chronique active cholestatique.

Parmi les 12 histologies hépatiques pathologiques, 12 patients avaient une fibrose portale septale, sévère chez 10 d'entre eux dont un au stade de cirrhose. La fibrose lobulaire était également nette chez ces 12 malades. L'hépatopathie était active histologiquement chez 11 de ces malades.

Une cholestase hépatocytaire était visible chez 7 malades ; il existait des signes indirects de cholestase chez les 6 autres (dilatation canaliculaire, formation pseudo acineuse, métaplasie biliaire). Aucun patient ne présentait de prolifération ductulaire évoquant une cholestase obstructive.

Posologies

L'acide cholique était administré :

- soit à la dose de 15 mg/kg/j associé à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) pendant plusieurs mois pour les 6 premiers patients traités,
- soit à une dose comprise entre 5 et 15 mg/kg/j en association durant une courte, voire très courte période avec l'AUDC ou directement en monothérapie pour 7 autres patients.

En début de traitement la dose administrée était augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique ainsi que de la concentration urinaire en métabolites atypiques. Elle a dû être réduite chez quelques patients en présence de signes de surdosage (augmentation des GGT et ALT sériques, prurit, diarrhée, augmentation des acides biliaires sériques totaux).

✓ Caractéristiques des patients avec un déficit en 3β-HSD après 5 ans de traitement par l'acide cholique

Seules les données de 12 patients ont pu être analysées totalement au terme d'une durée moyenne de traitement de 5,2 ans (4,3 – 7,3).

Résultats cliniques

L'âge médian était de 10 ans (4,6-18,4). Le poids moyen était à +1,1 DS, et la taille moyenne était à +0,88 DS. Un seul malade avait un poids et/ou une taille inférieure avec des DS négatives. Sur les 12 patients, 3 avaient encore une abolition des réflexes ostéotendineux.

Résultats biologiques

Dix patients avaient une biologie hépatique normale. Pour 2 autres patients, la seule anomalie constatée était une augmentation de la bilirubinémie totale respectivement à 37 et 25 $\mu\text{mol/L}$.

La bilirubinémie moyenne était à 10,3 $\mu\text{mol/L}$ (4 – 37). Les transaminases et les GGT étaient normales chez tous les malades. Le TP moyen était à 87 % (70 – 100).

La stéatorrhée évaluée chez 7 des 12 patients était normale (en moyenne à 2,1 g/24 h (1,8 – 3,2)), sauf chez un patient à 3,2 g/24 h. La vitamine E était en moyenne à 11,5 $\mu\text{mol/l}$ (7,2 – 21,7), anormale chez 5 patients (trop élevée certainement en raison d'une supplémentation). Le dosage des acides biliaires sériques totaux réalisé chez tous les patients était normal, inférieur à 5 $\mu\text{mol/L}$.

Résultats biochimiques

L'analyse des acides biliaires urinaires en GC-MS montrait la diminution du taux d'acides biliaires totaux, à 0,49 $\mu\text{mol/mmol}$ de créatinine en moyenne. A l'analyse en GC-MS, les acides biliaires sériques totaux étaient normaux (< 5 $\mu\text{mol/l}$), composés essentiellement d'acide désoxycholique et d'acide cholique.

L'étude des urines en GC-MS montrait une réduction nette de la production de métabolites 3-oxo- Δ 4.

Résultats radiologiques

L'échographie hépatique réalisée chez tous les malades restait anormale chez 2 malades (splénomégalie échographique isolée pour l'un et lithiases vésiculaires isolées pour l'autre). Aucun malade n'avait d'hépatomégalie échographique. L'échographie rénale était normale chez tous les malades, en particulier les microkystes rénaux avaient totalement régressé sous traitement en deux à quatre ans chez les 5 malades. Un rôle physiopathologique des métabolites anormaux produits spécifiquement en cas de déficit en 3β -HSD est suspecté dans la genèse de ces kystes. Il est à noter qu'aucun retentissement sur la fonction rénale n'a été observé.

Résultats histologiques

Les résultats histologiques montraient une amélioration chez tous les malades. Alors qu'ils présentaient avant l'initiation du traitement un tableau de cholestase et de fibrose portale parfois très sévère pour 10 d'entre eux, les données histologiques enregistrées après un suivi en moyenne de 6,2 ans de traitement (5,1 – 11,5 ans) se sont améliorées de façon très significative.

✓ Patientes avec un déficit en Δ 4-3-oxostéroïde 5β -réductase

Deux enfants, jumelles homozygotes, avec ce déficit font partie de la cohorte du CHU de Bicêtre. Leur suivi est de 5 ans. Un traitement par acide biliaire a été initié dès 4 semaines après la naissance.

Posologie

Pour les 2 patientes avec un déficit en Δ 4-3-oxoR, l'acide cholique était administré :

- à la dose de 10 mg/kg/j en association à l'AUDC la première année puis l'AUDC a été arrêté pour une des patientes et poursuivi pour l'autre.

- en monothérapie la dose d'acide cholique était en moyenne de 12,9 mg/kg (2,3-18,9 mg/kg) en début de traitement puis de 5,5 mg/kg (2,5 – 9,8 mg/kg) en fonction de l'évolution du patient en âge et en poids.

La posologie moyenne d'acide cholique était de 5,3 mg/kg/j (4,8-5,7mg/kg/j, quantité totale moyenne/jour : 225 mg).

Les résultats sur l'ensemble des critères d'évaluation, qu'il s'agisse de la survie globale, des critères cliniques, biologiques, ou histologiques sont positifs. Ces deux patientes sont toujours en vie après plus de 15 ans de traitement dont 13 ans avec une qualité de vie normalisée, sans avoir eu de greffe de foie. Tous les autres critères montrent une nette amélioration.

8.1.2 Données de la littérature

- Une publication présente une synthèse de la réponse au traitement par l'acide cholique dans un groupe de 25 patients¹⁷. Lors du diagnostic, les patients avaient à des degrés divers une hyperbilirubinémie, une élévation des transaminases et, à l'examen clinique, une hépatosplénomégalie. Les auteurs font état du nombre important de patients avec une malabsorption des vitamines liposolubles.

Certains de ces patients ont été traités avec de l'acide chénodésoxycholique (seul acide biliaire disponible à l'époque et utilisé pour la dissolution des calculs biliaires). Cependant, l'apparition de diarrhées chez les très jeunes enfants ainsi que l'augmentation des transaminases sériques chez certains patients, ont conduit les auteurs à substituer celui-ci par de l'acide cholique.

L'association de l'acide ursodésoxycholique à l'acide cholique a été aussi prescrite, en faisant l'hypothèse que les propriétés cholérétiques de l'acide ursodésoxycholique pourraient offrir un avantage supplémentaire en stimulant le flux de bile. Cependant, il a été constaté que la diminution de la production des métabolites anormaux était insuffisante lorsque l'acide cholique était administré en association avec de l'acide ursodésoxycholique. L'efficacité limitée de cette association pourrait s'expliquer par une inhibition compétitive de l'absorption intestinale de l'acide cholique par l'acide ursodésoxycholique.

La diminution du taux urinaire de métabolites atypiques s'observe très rapidement et les transaminases se normalisent dans les premiers mois de traitement.

Les auteurs concluent que le traitement par l'acide cholique évite la transplantation hépatique par le rétablissement de la régulation de la synthèse des acides biliaires. Aucun événement indésirable n'a été observé lors de l'utilisation d'acide cholique.

- Une étude rétrospective conduite dans le plus grand centre de référence d'hépatologie pédiatrique britannique constitue la troisième cohorte la plus importante¹⁸. A partir d'une base de données portant sur 1 625 enfants, 18 cas de déficits ont été identifiés dont 12 garçons (d'âge compris entre 8 semaines et 11 ans). Deux cas ont été exclus de l'analyse pour absence de suivi. Une notion de consanguinité a été identifiée dans 6 familles.

Sur les 16 cas retenus, 2 enfants d'une même fratrie étaient asymptomatiques lors du diagnostic et sans signes cliniques apparents de pathologie hépatique. Dans une autre fratrie, 2 des 3 enfants présentaient un tableau particulièrement sévère de la maladie mais, en l'absence de traitement, ces enfants n'ont pas atteint l'âge de 5 ans.

L'âge moyen des 14 enfants (10 garçons/4 filles), lors de la première consultation, était de 8 semaines (de 2 à 36).

Le tableau clinique était dominé par une cholestase néonatale, un début de rachitisme, une stéatorrhée et souvent un développement insuffisant. Ces enfants avaient une hypovitaminose D pour dix d'entre eux, accompagnée d'hypovitaminose E (n=8) et d'hypovitaminose A (n=6). L'histologie hépatique faisait apparaître d'importantes modifications (hépatite à cellules géantes, cholestase canaliculaire, fibrose portale...).

Cinq de ces enfants ont été traités par une association d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique (7 mg/kg/j chacun), 7 par l'acide chénodésoxycholique seul (7-18 mg/kg/j). Le dernier enfant inclus, avec une symptomatologie sévère, a été traité par acide cholique seul (4 mg/kg/j puis 8 mg/kg/j à 1 mois), l'acide chénodésoxycholique ayant été exclu pour sa toxicité en présence d'une dysfonction hépatique sévère. Trois enfants sont décédés avant tout traitement en raison d'une insuffisance hépatocellulaire particulièrement sévère.

¹⁷ Setchell KDR, Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease, in Bile Acid Biology and Its Therapeutic Implications: Proceedings of the Falk Symposium 141 (XVIII International Bile Acid Meeting) Held in Stockholm, Sweden, June 18-19 2004, G. Paumgartner, et al., Editors. 2004, Springer. 3-16.

¹⁸ Subramaniam P. et al. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 61-6.

Après 3,5 ans de suivi moyen (entre 1 et 17 ans) 12 des 13 enfants traités n'avaient plus de signes cliniques ni de trouble de l'absorption des vitamines liposolubles et avaient repris une croissance normale. Le dernier patient a été perdu de vue.

Les auteurs concluent à la nécessité d'un diagnostic précoce en présence d'un ictère cholestatique néonatal persistant pour identifier un éventuel déficit en 3 β -HSD.

- Le laboratoire a également présenté les données de 2 publications portant sur l'étude d'un cas^{19,20} et de 2 publications^{6,13} portant sur l'étude de 3 cas. S'agissant d'études de cas, ces publications ne sont pas détaillées dans le présent document.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données de la cohorte française

✓ Patients avec un déficit en 3 β -HSD

La posologie moyenne d'acide cholique était de 6,3 mg/kg/j (3-9mg/kg/j, quantité totale moyenne/jour : 323 mg). La posologie maximale était de 500 mg/jour.

Pour 4 patients, des signes de surdosage en acide cholique, prouvés par un dosage des acides biliaires sériques totaux qui étaient alors au-dessus des normes (>50 μ mol/l pour une normale <15 μ mol/l), ont été observés.

Deux épisodes de surdosage symptomatique sont survenus chez une patiente dont un d'origine accidentelle (56 mg/kg en une prise soit près de 10 fois la dose quotidienne). La toxicité s'est manifestée cliniquement par un prurit et une diarrhée, biologiquement par une augmentation des GGT et des transaminases. L'ensemble de ces manifestations a régressé en quelques jours après arrêt de l'AC qui a pu être ensuite réintroduit sans incident.

La survenue de calculs biliaires a été rapportée chez un patient.

En plus de 180 patient-années cumulées de traitement au moment de l'analyse, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Entre 1993 et 2007, 4 grossesses chez 2 patientes traitées par acide cholique se sont déroulées de manière satisfaisante avec la naissance de 4 enfants bien portants.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, la fréquence des effets indésirables est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables figurant au RCP sont : diarrhées, augmentation des transaminases, calculs biliaires, prurit. Par ailleurs, le RCP précise que le développement d'un prurit et/ou de diarrhées a été observé pendant le traitement par ORPHACOL. Ces réactions se sont atténuées après une réduction de la dose et suggèrent un surdosage. Des calculs biliaires ont été rapportés après traitement à long terme.

8.2.3 Données issues d'autres sources

L'analyse conduite sur les données des patients suivis en France (soit 20 patients sous ATU) permet de disposer d'un recul de plus de 280 années-traitement par ORPHACOL.

Avec des posologies généralement comprises entre 5 et 20 mg/kg/j, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave.

¹⁹ Witzleben CL, Piccoli DA, Setchell K. A new category of causes of intrahepatic cholestasis. *Pediatric Pathology*. 1992; 12: 269-74.

²⁰ Kobayashi M, et al.. 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int*. 2000; 42(6): 685-8.

Les effets secondaires rapportés sont essentiellement de rares cas de prurit ou de diarrhées. Ces effets étaient vraisemblablement liés à un surdosage et ont disparu avec la réduction de la posologie.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Le laboratoire CTRS en accord avec les autorités compétentes des États membres, mettra en place avant le lancement, un programme, pour les médecins, de formation au diagnostic et au traitement de ces deux affections rares ainsi qu'à leur surveillance.

Cette surveillance portera notamment sur :

- la légitimité du diagnostic,
- la gestion thérapeutique du traitement,
- les risques attendus ou potentiels liés au traitement et leur notification,
- les risques liés à la prescription d'une dose suprathérapeutique (terme de la convention MedDRA: toxicité des médicaments),
- le risque de calculs biliaires.

Le développement de calculs biliaires est considéré comme un risque potentiel qui sera suivi dans le cadre du Plan de gestion des risques.

Le laboratoire s'est engagé dans le cadre du PGR à développer une forme liquide, plus adaptée aux jeunes patients.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Depuis le 16 octobre 2007, date de la première ATU, le laboratoire CTRS a reçu 20 demandes d'ATU nominatives émanant du service de pédiatrie de quatre CHU (Bicêtre, Beaujon, Aix en Provence et Marseille) et 3 demandes pour des patients non-résidents en France (2 patients italiens appartenant à la même fratrie et un patient portugais).

Ces 20 patients incluent les 15 patients de la cohorte du CHU de Bicêtre présentée au chapitre 8.1.1.

A partir de décembre 2005, 4 nouveaux enfants respectivement âgés alors de 4 mois, 4,5 ans, 3,5 mois et 15 ans ont été diagnostiqués avec un déficit en 3 β -HSD. Ces patients sont tous traités par de l'acide cholique en monothérapie.

Une seule des 2 patientes avec un déficit en Δ^4 -3-oxoR initialement sous AUDC seul pendant 4 mois est restée sous association AUDC/AC et ce depuis plus de 16 ans.

A ce jour, hormis cette dernière patiente, tous les patients sous ATU nominative sont traités par acide cholique en monothérapie. Le recul de traitement par acide cholique est actuellement de plus de 20 ans.

Les Laboratoires CTRS ont mis en place une base de données exhaustive (Orphabase) reprenant tout l'historique médical des patients depuis 1993 à partir du diagnostic jusqu'à ce jour. Cette base de données, sécurisée, conformément aux directives de la CNIL est réservée à l'usage des cliniciens prenant en charge ces patients et sera utilisée dans le cadre du Plan de Gestion de Risque lié à l'AMM. Cette base sera étendue progressivement à l'ensemble des cliniciens des États-membres suivant des patients traités par ORPHACOL.

Efficacité

L'ensemble des 20 patients traités et inclus dans la base Orphabase sont toujours en vie après une médiane de traitement de 16,08 ans.

Au plan clinique :

L'acide cholique permet la récupération d'une croissance staturo-pondérale normale : cette normalisation de la croissance s'explique par la correction de la malabsorption intestinale des vitamines liposolubles, de la stéatorrhée et de la cholestase, chacune responsable individuellement d'un ralentissement de la croissance staturo-pondérale.

Au plan hépatique

- La régression de l'ictère est obtenue le plus souvent en quelques semaines,
- La splénomégalie et l'hépatomégalie régressent rapidement et disparaissent, en quelques années.
- La stéatorrhée se normalise en quelques semaines ainsi que l'absorption des vitamines liposolubles, témoignant ainsi de la reconstitution d'un pool d'acides biliaires dans la circulation entéro-hépatique. *(Les taux des vitamines liposolubles A, D et E se normalisant chez tous les patients, il convient d'interrompre la supplémentation pour éviter un surdosage).*
- Les tests hépatiques, bilirubine et transaminases se normalisent le plus souvent en quelques mois, chez presque tous les malades ; dans quelques cas toutefois, la bilirubinémie fluctue autour de la valeur supérieure de la normale mais sans apparition d'ictère. Dans les déficits en 3β -HSD comme dans les déficits en Δ^4 -3-oxo-R, sous traitement, la GC-MS permet de mettre en évidence une diminution de la sécrétion urinaire d'acides biliaires témoignant de la levée de la cholestase avec une restauration de la sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires. Surtout, elle montre une diminution importante du taux de métabolites anormaux excrétés dans les urines en rapport avec la réduction de leur production obtenue par le rétrocontrôle de la 7α -hydroxylase.
- L'échographie hépatique est normalisée chez la majorité des patients,
- Les troubles de l'hémostase régressent dans la plupart des cas en quelques mois.

A ce jour, aucun des enfants traités n'a nécessité de transplantation hépatique.

Des grossesses ont pu être menées à bien chez trois des patientes et ont permis la naissance de sept enfants en bonne santé. Une surveillance exercée par GC-MS tout au long de ces grossesses a permis de confirmer, outre la compliance au traitement, le maintien d'un bon équilibre du métabolisme des acides biliaires.

08.4 Résumé & discussion

Les données disponibles sur l'utilisation de l'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde-oxdoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxo stéroïde 5β -réductase chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes reposent sur :

- une publication concernant une cohorte de 15 patients suivis par le département d'Hépatopédiatrie du CHU de Bicêtre (AP-HP) de 1993 à 2007^{4,21}.
- l'analyse de la base de données constituée par le laboratoire CTRS (Orphabase) à partir des informations transmises par les cliniciens incluant 20 patients suivis en France.
- des données de la littérature.

Concernant les patients suivis au CHU de Bicêtre, un total de 13 patients avait un déficit en 3β -HSD et 2 patientes avaient un déficit en Δ^4 -3-oxoR.

Les premiers symptômes sont généralement apparus au cours des premiers mois de vie, entre 0,1 et 0,9 an, un peu plus tardivement pour 4 patients. Une fois le diagnostic établi, les enfants ont été traités par acide cholique. Avant que ne soit posé le diagnostic formel, les patients étaient traités par acide ursodésoxycholique (AUDC) afin d'éviter tout surdosage d'acide biliaire primaire si l'un de ces déficits n'était pas confirmé. Par ailleurs, certains patients n'ont été pris en charge par l'équipe de Bicêtre que tardivement et ont été traités par acide ursodésoxycholique, seule préparation d'acide biliaire alors disponible.

La posologie moyenne d'acide cholique des patients avec un déficit en 3β -HSD était de 6,3 mg/kg/j (3-9mg/kg/j, quantité totale moyenne/jour : 323 mg). La posologie maximale était de 500 mg/jour.

²¹ Gonzales E. Déficiets héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique. Thèse pour le doctorat en médecine. Université Pierre et Marie Curie. Soutenue publiquement le 30 novembre 2006. N°2006PA06S029.

L'analyse des données de cette cohorte et de la base de données Orphabase montre une amélioration progressive des paramètres cliniques et biologiques des patients traités par l'acide cholique avec notamment :

- la récupération d'une croissance staturo-pondérale normale,
- la régression de l'ictère, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie,
- la normalisation de la stéatorrhée et de l'absorption des vitamines liposolubles,
- la normalisation des paramètres biologiques hépatiques,
- la régression des troubles de l'hémostase.

Aucun des patients suivis n'a nécessité de transplantation hépatique.

Pour les 2 patientes avec un déficit en $\Delta 4$ -3-oxoR, la posologie moyenne d'acide cholique était de 5,3 mg/kg/j (4,8-5,7mg/kg/j, quantité totale moyenne/jour : 225 mg). Les résultats, sur l'ensemble des critères d'évaluation qu'il s'agisse de la survie globale, des critères cliniques, biologiques, ou histologiques sont positifs. Ces deux patientes sont toujours en vie après plus de 15 ans de traitement dont 13 ans avec une qualité de vie normalisée, sans avoir reçu de greffe de foie. Tous les autres critères montrent une nette amélioration.

L'ensemble des 20 patients traités et inclus dans la base Orphabase sont toujours en vie après une médiane de traitement de 16,08 ans.

Au sein de la cohorte du CHU de Bicêtre, pour 4 patients ayant un déficit en 3β -HSD, des signes de surdosage en acide cholique prouvé par un dosage des acides biliaires sériques totaux qui étaient alors au-dessus des normes ($>50 \mu\text{mol/l}$ pour une normale $<15 \mu\text{mol/l}$) ont été observés.

La toxicité s'est manifestée cliniquement par un prurit et une diarrhée, biologiquement par une augmentation des GGT et des transaminases. L'ensemble de ces manifestations a régressé en quelques jours après arrêt de l'AC qui a pu être ensuite réintroduit sans incident.

La survenue de calculs biliaires a été rapportée chez un patient.

Des microkystes rénaux corticomédullaires ont été rapportés chez 5 des 13 patients. Ces kystes ont régressé chez tous les patients en deux à quatre ans.

L'analyse conduite sur les données des patients suivis en France (soit 20 patients sous ATU) permet de disposer d'un recul de plus de 280 années-traitement par ORPHACOL. Avec des posologies généralement comprises entre 5 et 20 mg/kg/j, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave. Les effets secondaires rapportés sont essentiellement de rares cas de prurit ou de diarrhées. Ces effets étaient vraisemblablement liés à un surdosage et ont disparu avec la réduction de la posologie. Des grossesses ont pu être menées à bien chez trois des patientes et ont permis la naissance de sept enfants en bonne santé.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire CTRS s'est engagé à surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients traités par ORPHACOL à partir de la base de données de surveillance des patients (Orphabase), sur la base d'un protocole, documenté dans le PGR, et approuvé par le CHMP.

Les rapports de synthèse relatifs aux patients inclus dans la base de données constituée par CTRS seront analysés et transmis au CHMP en même temps que les PSUR et les réévaluations annuelles du rapport bénéfice/risque d'ORPHACOL.

Il ne s'agit pas d'une étude post-autorisation de sécurité, ni d'un registre de patients.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Deux stratégies thérapeutiques sont envisageables pour le traitement des déficits en 3β -HSD ou en Δ^4 -3-oxoR : le traitement par les acides biliaires ou la transplantation hépatique, procédure lourde avec des séquelles importantes.

L'objectif visé par l'administration d'acide cholique pour le traitement de ces déficits est multiple:

- diminuer la production de métabolites atypiques hautement hépatotoxiques et cholestatiques en rétablissant un rétrocontrôle négatif sur une enzyme-clé de la synthèse des acides biliaires, la cholestérol 7α -hydroxylase,
- normaliser le tissu hépatique,
- reconstituer un pool physiologique d'acides biliaires afin d'assurer l'absorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles,
- favoriser la sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires en rétablissant sa composition normale,
- améliorer la croissance de l'enfant en corrigeant la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles,
- corriger le rachitisme,
- éviter le recours à la transplantation hépatique, voir le décès du patient.

L'acide cholique dans la thérapie des déficits en 3β -HSD ou Δ^4 -3-oxoR est utilisé depuis plus de 20 ans (dès 1993 sous forme de préparation hospitalière puis en 2007 sous ATU nominative).

Il existe un consensus international dans la littérature pour affirmer que l'acide cholique est le traitement de choix du déficit en 3β -HSD.

Dans le déficit en Δ^4 -3-oxoR, à l'exception d'un patient, dans tous les cas rapportés dans la littérature l'acide cholique est efficace seul ou en association. En France, sur les trois patients traités pour ce déficit, deux sont aujourd'hui en monothérapie sous ORPHACOL. Pour certains patients, l'association à une faible dose d'acide ursodésoxycholique (4 mg/kg) peut parfois être nécessaire^{4,6,7,22,23}.

ORPHACOL, première spécialité à base d'acide cholique administré sous forme de gélules pour voie orale, constitue le traitement de référence des déficits en 3β -HSD ou en Δ^4 -3-oxoR. Il s'agit d'un traitement à vie.

²² Setchell KD et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest.* 1998; 102(9): 1690-703.

²³ Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis: Clinical and therapeutic aspects. , in *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances*, A.F. Hofmann, G. Paumgartner, and A. Stiehl, Editors. 1995, Kluwer Academic Publishers: London. p. 333-353.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ En l'absence de traitement, les déficits en 3β -HSD et en $\Delta 4$ -3-oxoR sont en très grande majorité létaux dans l'enfance.
- ▶ ORPHACOL, gélules est un traitement symptomatique des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -HSD ou à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxoR.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables des spécialités ORPHACOL est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse. La seule alternative est chirurgicale avec la transplantation hépatique.
- ▶ ORPHACOL, première spécialité pharmaceutique à base d'acide cholique administrée sous forme de gélules pour voie orale, constitue le traitement de référence de ces déficits.

▶ Intérêt de santé publique :

Les erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- $\Delta 5$ -C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo stéroïde 5β -réductase sont des affections dont l'évolution est presque toujours mortelle en l'absence de traitement. Cependant, du fait de leur rareté (moins de 0,07 cas pour 10 000 habitants dans l'Union européenne), elles constituent un fardeau de santé publique au mieux faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines est inscrite dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014, aussi le traitement de cette affection constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (données issues des ATU notamment), l'impact attendu d'ORPHACOL sur la morbi-mortalité des patients traités est important. Son impact attendu sur la qualité de vie n'est pas documenté par l'intermédiaire d'un instrument validé et ne peut être quantifié. Du fait que ce traitement puisse retarder ou éviter des transplantations hépatiques, seule alternative actuelle, il est attendu d'ORPHACOL un impact sur l'organisation des soins. Cependant, en l'absence de données, cet impact n'est pas quantifiable.

Les données présentées portant sur des effectifs très faibles, la transposabilité des données à la pratique courante ne peut être garantie.

ORPHACOL apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique exprimé.

En conséquence, du fait notamment du très faible nombre de patients atteints par les pathologies pour lesquelles ORPHACOL est indiqué, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORPHACOL est important dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- $\Delta 5$ -C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo stéroïde 5β -réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans ainsi que chez les adultes.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les bénéfices de l'utilisation de l'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- $\Delta 5$ -C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo stéroïde 5β -réductase dès leur diagnostic sont établis depuis 1993, date de la première mise à disposition en France sous forme de préparation hospitalière par l'AP-HP puis sous ATU nominative dès 2007. En particulier, aucun des 20 patients suivis en France et traités par l'acide cholique depuis cette date n'a eu recours à la transplantation hépatique, seule autre option thérapeutique. Le traitement par acide cholique permet de sursoir à la transplantation hépatique et d'améliorer l'ensemble de la symptomatologie, de normaliser la biologie, d'améliorer les lésions histologiques hépatiques, avec une bonne tolérance. Plusieurs femmes traitées ont mené à terme des grossesses donnant naissance à des enfants en bonne santé.

En l'absence d'alternative thérapeutique, autre que le recours à la greffe hépatique, pour ces déficits héréditaires à l'évolution létale dans les premières années en l'absence de traitement, la Commission de la transparence considère que les spécialités ORPHACOL apportent une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

Les déficits en 3β -HSD et en $\Delta 4$ -3-oxoR sont extrêmement rares : les données de la littérature internationale ont établi d'une part que ces pathologies sont fortement liées à la consanguinité, d'autre part qu'elles sont généralement mortelles, et ce dans les premières années de la vie. En raison même d'une fréquente absence de déclaration, une estimation de mortalité est impossible.

Compte tenu de l'extrême rareté de ces pathologies et de l'absence de registre, il est très difficile de donner une estimation fiable des paramètres épidémiologiques. En reprenant les données de la cohorte des patients diagnostiqués et suivis dans le service de l'hôpital Bicêtre (Paris) on peut en déduire que l'incidence cumulée pour les deux déficits pour la France est de l'ordre de un patient par an (20 patients sur 20 ans).

En reprenant les données de la cohorte française et anglaise on peut estimer que la prévalence en Europe, pour les déficits en 3β -HSD, est inférieure à 0,003/10 000 et de l'ordre de 0,0003/10 000 pour les déficits en $\Delta 4$ -3-oxoR. On peut donc estimer respectivement pour chaque déficit, le nombre de patients à 100 et 15 patients pour l'Europe des 28 états.

Entre mars 2003 et janvier 2013 il n'a été diagnostiqué en France que 2 nouveaux cas : un déficit en 3β -HSD et un déficit en $\Delta 4$ -3-oxoR.

En France, le nombre de patients suivis est actuellement de 17. On peut envisager une augmentation de la population d'un maximum de 1 patient par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.