

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 avril 2018

acide ursodésoxycholique

CHOLURSO 250 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (code CIP : 34009 219 062 5 7)

CHOLURSO 500 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 60 (code CIP : 34009 219 066 0 8)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC	A05AA02 (acide biliaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« - Cirrhose biliaire primitive</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cholangite sclérosante primitive - Cholestase chronique de la mucoviscidose - Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III - Cholestase gravidique symptomatique - Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis) - Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 10/11/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 A Voie digestive et métabolisme A05 Thérapeutique hépatique et biliaire A05A Immunosuppresseurs A05AA Acides biliaires A05AA02 Acide ursodésoxycholique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26/07/2012 (JO du 25/07/2012).

Dans son avis d'inscription du 15/02/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de CHOLURSO était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive
- Cholestase chronique de la mucoviscidose
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III
- Cholestase gravidique symptomatique
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis)
- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie. »

03.2 Posologie

« Voie orale

Cholestase :

Cirrhose biliaire primitive : 13 à 15 mg/kg/jour.

Cholangite sclérosante primitive : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.

Cholestase chronique de la mucoviscidose : 20 à 30 mg/kg/jour

Cholestase génétique : 20 à 30 mg/kg/jour

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive.

Cholestase gravidique symptomatique : 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises matin et soir, au moment des repas.

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/ jour en fonction du poids du patient. Il est recommandé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises matin et soir.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni une synthèse des événements indésirables rapportés sur la période 10/11/2011 et 9/11/2015, qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2017), CHOLURSO a fait l'objet de 33 366 prescriptions, dont 6 411 pour le dosage à 250 mg et 26 955 pour le dosage à 500 mg. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, la cholestase chronique de la mucoviscidose, la cholestase intrahépatique familiale progressive de type III, la cholestase gravidique symptomatique, les lithiases biliaires cholestéroliques, la lithiase du syndrome LPAC et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/02/2012, la place de CHOLURSO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51:237-67.

² Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009; 50: 291-308.

³ Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Juillet 2017.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/02/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Cholestases intrahépatiques chroniques

► La cirrhose biliaire primitive est une maladie inflammatoire chronique rare, auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques, responsables d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose.

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du canal chlore CFTR⁴ dans les cholangiocytes.

La cholestase intrahépatique familiale progressive de type III, est une maladie secondaire à des mutations du gène MDR3 qui se caractérise par une hypertension portale, une hépatosplénomégalie, un ictère, un prurit et une élévation des gamma GT.

L'évolution de ces cholestases est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.

La cholestase gravidique symptomatique est une atteinte hépatique liée à la grossesse qui apparaît le plus souvent au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Elle est caractérisée par l'apparition d'un prurit généralisé associé à des altérations biologiques : augmentation des taux de transaminases et des acides biliaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les cholestases intrahépatiques chroniques reste important.

► Les spécialités CHOLURSO entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Les spécialités CHOLURSO sont des traitements de 1^{ère} intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

5.1.2 Lithiase biliaire cholestérolique

► La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires. Elle est caractérisée par des douleurs intenses pouvant être accompagnées de vomissements.

► Les spécialités CHOLURSO entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les lithiases biliaires reste moyen.

► Ces spécialités sont un traitement de seconde intention qui doit être réservé aux seuls patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

5.1.3 Lithiase biliaire du syndrome LPAC

► La lithiase biliaire à faible niveau de phospholipides (LPAC) est caractérisée par une faible concentration de phospholipides biliaires avec une lithiase symptomatique et récurrente. Ce syndrome est rare et survient dans un petit sous-groupe de patients atteints de lithiase biliaire. Les symptômes cliniques sont : récurrence de symptômes biliaires après cholécystectomie, foyers hyperéchogènes intrahépatiques ou bien 'boue' microlithiasique le long de l'arbre biliaire.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les lithiases biliaires reste moyen.

⁴ « cystic fibrosis transmembrane conductance regulator »

- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients asymptomatique ; chez les patients symptomatiques la cholécystectomie est indiquée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHOLURSO reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

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