



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 septembre 2010

VEDROP 50 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 20 ml avec seringue doseuse de 1 ml (CIP : 398 969-0)

1 flacon de 60 ml avec seringue doseuse de 2 ml (CIP : 398 970-9)

Laboratoires ORPHAN EUROPE

tocofersolan

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Code ATC : A11HA08

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 24 juillet 2009

L'Autorisation de Mise sur le Marché de ce médicament a été délivrée « sous circonstances exceptionnelles », ce qui signifie qu'en raison de la rareté de la maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le RCP sera remis à jour.

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tocofersolan¹

1.2. Indication

« VEDROP est indiqué en cas de carence en vitamine E due à une malabsorption digestive dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire, depuis la naissance (nouveau-nés à terme) jusqu'à l'âge de 16 ou 18 ans, selon la région. »

1.3. Posologie

« Le traitement par VEDROP doit être initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de patients atteints de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire.

La biodisponibilité de la vitamine E libérée par VEDROP diffère de celle d'autres médicaments. La posologie doit être prescrite en mg de d-alpha-tocophérol sous forme de tocofersolan. Le taux plasmatique de la vitamine E doit être surveillé chaque mois pendant les premiers mois de traitement, puis à intervalles réguliers, et la dose ajustée en conséquence, si nécessaire.

Posologie

La dose journalière totale recommandée dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire est de 0,34 ml/kg/jour (17 mg/kg de d-alpha-tocophérol sous forme de tocofersolan).

La dose doit être ajustée en fonction du niveau plasmatique de la vitamine E.

Pour calculer la dose de VEDROP qui doit être administrée, il faut diviser la dose prescrite de d-alpha-tocophérol (en mg) par 50. Le résultat correspond au volume de Vedrop en ml :

$$\text{Dose de VEDROP (en ml)} = \frac{\text{dose de d-alpha-tocophérol (en mg)}}{50}$$

Chez les patients atteints de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire, la posologie est de 17 mg/kg/jour de d-alpha-tocophérol sous forme de tocofersolan ; le tableau suivant indique le volume de VEDROP à administrer en fonction du poids des patients.

Poids (kg)	Volume de VEDROP (ml)
3	1,0
4	1,4
5	1,7
6	2,0
7	2,4
8	2,7
9	3,1
10	3,4
15	5,1

¹ Le tocofersolan est une forme synthétique de la vitamine E rendue soluble dans l'eau en la liant au polyéthylène glycol ce qui permet son absorption par voie digestive.

Mode d'administration

VEDROP est administré par voie orale avec ou sans eau. Les seringues orales de 1 ml ou 2 ml incluses dans le contenant sont conçues pour faciliter la mesure de la dose exacte, conformément à la posologie prescrit. »

Note : aucune étude de recherche de dose n'a été mise en place lors du développement du produit. La posologie préconisée est issue de l'analyse des données bibliographiques.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

A	Voies digestives et métabolisme
A11	Vitamines
A11H	Autres préparations vitaminiques
A11HA	Autres préparations vitaminiques
A11HA08	tocofersolan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VEDROP est la seule forme orale disponible à l'heure actuelle indiquée dans le traitement des cholestases chroniques.

Une autre spécialité est indiquée et utilisée dans le traitement des cholestases.

Il s'agit de la Vitamine E NEPALM 100 mg/ 2 ml, solution injectable d'acétate d'alpha-tocophérol dont l'indication est le « traitement de la carence en vitamine E lorsque la voie orale n'est pas possible :

- malabsorption digestive de la vitamine E : mucoviscidose, cholestase hépatique, insuffisance pancréatique, autres malabsorptions,
- apport en injection intramusculaire de vitamine E au cours de la nutrition entérale élémentaire. »

Note : les autres présentations orales de vitamine E, à base d'acétate ou de succinate d'alpha tocophérol, ne sont pas absorbées chez les enfants atteints de cholestase chronique car elles sont liposolubles.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé un dossier comportant de nombreuses données bibliographiques dont des études pharmacocinétiques^{2, 3, 4} et cliniques^{5, 6, 7, 8, 9, 10}. Parmi ces dernières, l'étude de Sokol¹¹ ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tocofersolan sur un nombre suffisant de patients dans l'indication de l'AMM a été retenue.

3.1 Efficacité

L'étude de Sokol, ouverte multicentrique, réalisée aux Etats-Unis avait pour objectif de déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme du tocofersolan dans le traitement des carences en vitamine E chez 64 patients atteints de cholestase, âgés de 0,5 à 20 ans (âge moyen : 6,4 ± 0,8 ans) et n'ayant pas répondu à une supplémentation par d'autres formulations orales de vitamine E (apport de 70 à 212 UI/kg/jour de vitamine E pendant au moins 2 mois) ou par traitement intramusculaire IM de vitamine E¹².

Le tocofersolan administré dans cette étude a été, dans certains centres, une préparation hospitalière. Des doutes quant à la similitude des formulations pharmaceutiques entre ces préparations et VEDROP existent.

Parmi ces patients, 19 avaient une atrésie des voies biliaires, 17 un syndrome d'Alagille (paucité des canaux biliaires) et 13, une maladie de Byler (cholestase intra-hépatique progressive).

Les résultats sont disponibles pour 60 patients¹³.

Il s'agit d'une comparaison de type « avant – après traitement ».

Les principaux critères de jugement de l'étude ont été la variation de la concentration sérique de vitamine E et l'évaluation neurologique des patients (mesurée à l'aide d'un score) entre le début et la fin du traitement. Aucun critère principal n'a été défini.

Le score neurologique était coté de 0 (normal) à 3 (sévère) et évaluait les signes neurologiques (dont hyporéflexie, aréflexie, ataxie des membres, troubles de la coordination, douleur, dysarthrie, faiblesse musculaire,...) caractéristiques des déficits en vitamine E.

Une modification de ce score était définie par une augmentation ou une diminution de plus d'1 point.

² Accuff RV et al. Relative bioavailability of RRR- and all-rac-alpha-tocopheryl acetate in humans; studies using deuterated compounds. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 397-402.

³ Ferslew KE et al. Pharmacokinetics and bioavailability of the RRR and all racemic stereoisomers of alpha-tocopherol in humans after single dose administration. *J Clin Pharmacol*, 1993; 33: 83-88.

⁴ Jacquemin E. et al. Bioavailability of oral vitamin E formulations in adult volunteers and children with chronic cholestasis or cystic fibrosis, *J Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2009; 34: 515-522.

⁵ Sokol RJ et al. Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d-alpha-tocopheryl polyethyleneglycol 1000 succinate. *Gastroenterology*, 1987a; 93: 975-985.

⁶ Sokol RJ et al. Tocopheryl polyethyleneglycol 1000 succinate therapy for vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis: neurologic outcome. *J Pediatr*, 1987b; 111: 830-836.

⁷ Argao EA et al. D-alpha-tocopheryl polyethyleneglycol 1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease in infancy and childhood. *Pediatr Res* 1992; 31: 146-150.

⁸ Rosenblum JL. et al. A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. *N Eng J Med*, 1981; 304: 503-508.

⁹ Socha P. et al. Treatment of cholestatic children with water-soluble vitamin E (alpha-tocopheryl polyethyleneglycol succinate): effects on serum vitamine E, lipid peroxides, and polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997; 24: 189-193

¹⁰ Traber MG. et al. Absorption of water-miscible forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated rats. *Am J Clin Nutr*, 1986; 44: 914-923.

¹¹ Sokol RJ et al. Multicenter trial of d-alpha-tocopheryl polyethyleneglycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1727-1735.

¹² Quatre patients avaient reçu préalablement un traitement IM de vitamine E pendant moins d'un an et 7 pendant plus de 20 mois

¹³ Les données sont manquantes pour 4 patients suite à une mauvaise observance, à un déménagement, ou au décès suite à une transplantation hépatique

Les enfants ont reçu le tocofersolan à la posologie journalière de 25 UI/kg (dose qui pouvait être ajustée). La durée moyenne de traitement a été de $2,3 \pm 0,2$ ans.

A l'inclusion, la concentration sérique de vitamine E était de $3,9 \pm 0,5$ $\mu\text{mol/L}$. Après 6 mois de traitement, elle était de $27,6 \pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$ - valeur finale versus valeur initiale)¹⁴.

A la fin de l'étude, la dose administrée était de $20,6 \pm 1,1$ UI/kg/j.

Le score neurologique a été évalué chez les patients (54/60) traités pendant plus de 6 mois par le tocofersolan.

Ce score est passé de $4,8 \pm 0,7$ à l'inclusion à $4,0 \pm 0,7$ à la fin du traitement.

Il a été observé une stabilisation de ce score chez 27 patients, une amélioration chez 25 patients et une aggravation chez 2 patients.

3.2 Tolérance

Dans les données de la littérature, aucun effet indésirable n'a été mentionné.

Dans le cadre de l'utilisation de VEDROP en ATU nominatives, aucun effet indésirable grave lié à VEDROP n'a été déclaré.

Le RCP fait état d'affections gastro-intestinales fréquentes (diarrhée).

3.3 Conclusion

Une étude de type comparaison « avant – après traitement » chez 64 patients atteints de cholestase, âgés de 0,5 à 20 ans n'ayant pas répondu à la vitamine E orale ou IM a évalué le tocofersolan administré pendant $2,3 \pm 0,2$ ans. Des doutes existent quant à la similitude des formulations de tocofersolan administrées dans cette étude et VEDROP.

VEDROP administré à une posologie comprise entre 20 et 25 UI/kg/j a permis la normalisation de la concentration sérique de vitamine E chez tous les patients et un état neurologique stable ou amélioré chez environ 50/60 d'entre eux.

Les données disponibles sont très limitées. Le niveau de preuve de cette étude, au vu de sa méthodologie, est discutable. Le bénéfice apporté au patient est difficilement appréciable mais l'intérêt de la vitamine E est établi de longue date.

VEDROP est bien toléré. Cependant, les polyéthylène-glycols étant potentiellement néphrotoxiques, VEDROP sera administré avec précaution et sous stricte surveillance chez l'enfant déshydraté ou insuffisant rénal.

Le PGR prévoit la constitution d'un registre afin de collecter les données démographiques, le diagnostic, les bilans sanguins et biologiques, les taux sériques en vitamine E avant l'instauration du traitement, le suivi du traitement, l'évolution des signes cliniques, du statut vitaminique E et la tolérance chez les patients atteints de cholestase chronique héréditaire ou congénitale.

¹⁴ Les valeurs normales de concentration sérique de Vitamine E sont comprises entre 11,1 et 46,4 $\mu\text{mol/L}$. Ces valeurs cibles ont été atteintes par l'ensemble des patients après 1 mois de traitement.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La cholestase chronique congénitale ou héréditaire est une maladie rare, sévère, pouvant entraîner un handicap neurologique irréversible. Elle peut être consécutive à des maladies hépatiques, des voies biliaires ou plus rarement extra-hépatiques. L'atrésie des voies biliaires est la première cause de cholestase néonatale.

La cholestase chronique se définit par une réduction du débit biliaire dont les principales conséquences sont liées à la diminution de la concentration intra-luminale des acides biliaires et à la toxicité cellulaire des acides biliaires accumulés. Il en résulte d'une part, une malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles en particulier la vitamine E dont la carence entraîne, en particulier, un syndrome neurologique qui peut devenir définitif si la carence n'est pas corrigée à temps. D'autre part, le défaut de sécrétion des acides biliaires conduit à une cholestase puis à une hépatomégalie, une cytolyse, une fibrose hépatique et éventuellement une cirrhose. Le pronostic dépend de la cause, de la précocité du diagnostic et de la prise en charge.

VEDROP entre dans le cadre du traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de VEDROP est important.

Il existe une alternative médicamenteuse à cette spécialité, la vitamine E administrée par voie intramusculaire.

Intérêt de santé publique :

Les cholestases chroniques congénitales ou héréditaires sont responsables de troubles graves dont une malabsorption lipidique source d'une carence en vitamines liposolubles (en particulier en vitamine E). Ces maladies, dont les conséquences notamment hépatiques et neurologiques sont sévères, ne constituent toutefois qu'un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge de ces situations cliniques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares).

Au vu des données cliniques disponibles limitées (issues notamment d'une étude clinique sur 60 patients, de type « avant-après »), un impact supplémentaire en termes de commodité d'emploi, de qualité de vie et de morbi-mortalité pourrait être attendu de la spécialité VEDROP. Toutefois, cet impact ne peut être que faible d'un point de vue populationnel.

La spécialité VEDROP devrait donc être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité VEDROP dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par VEDROP est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VEDROP, solution buvable, est susceptible par sa forme galénique d'améliorer les modalités d'utilisation par rapport à la Vitamine E NEPALM administrée par voie intramusculaire. En conséquence, la Commission de la transparence considère que VEDROP apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la vitamine E NEPALM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement est de rétablir les taux sériques de vitamine E dans les valeurs normales, de limiter l'apparition de lésions tissulaires dues à un déficit en vitamine E, notamment au niveau du tissu nerveux et celle des troubles neurologiques.

Il est démontré que les déficits neurologiques chez les patients atteints de cholestase sont directement corrélés au déficit en vitamine E et que ces déficits sont réversibles si la concentration sérique en vitamine E est rétablie dès les premières années de vie de l'enfant, ces désordres neurologiques devenant irréversibles avec l'âge et l'importance du déficit en vitamine E.

La durée du traitement dépend de la durée de la cholestase chronique.

Le patient est hospitalisé dans les premiers mois de la prise en charge de la pathologie pour s'assurer d'une stabilisation de son régime nutritionnel et de la supplémentation vitaminique dans l'attente d'une intervention de Kasai et/ou d'une greffe hépatique.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la précocité de traitement chirurgical (< 45 jours)¹⁵.

En attente du traitement chirurgical et en cas d'échec de celui-ci et jusqu'à la greffe hépatique, une supplémentation en vitamines liposolubles notamment en vitamine E est impérative.

Actuellement cette supplémentation se fait par injection intramusculaire profonde de vitamine E.^{16,17} Ce médicament est efficace mais la dose administrée est difficile à adapter, l'injection est très douloureuse, fréquente (tous les 15 jours), et associée du fait de la présence de Cremophor (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée) à des chutes brutales de tension artérielle et à des réactions de type anaphylactoïde, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.

VEDROP est la seule formulation orale disponible pour le traitement de la carence en vitamine E due à une malabsorption digestive dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique.

Cette spécialité est une alternative aux injections IM de vitamine E.

Une fois l'intervention chirurgicale correctrice réalisée (intervention de Kasai et/ou greffe hépatique), le traitement par VEDROP n'a plus de raison d'être car le flux biliaire rétabli restaure l'absorption des vitamines liposolubles.

4.4. Population cible

VEDROP est utilisé pour traiter ou prévenir la carence en vitamine E dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale ou héréditaire, et qui ne peut pas absorber la vitamine E de l'intestin, depuis la naissance (nouveau-nés à terme) jusqu'à l'âge de 16 ou 18 ans, selon le pays.

L'incidence des cholestases du nouveau-né est estimée à 1/2 500 naissances.

Sur une base de 821 000 nouveau-nés vivants/an en France (INSEE 2009), il y aurait environ 330 nouveau-nés par an atteints de cholestase chronique.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la transparence attire l'attention sur l'intérêt de la mise à disposition en ville de la spécialité VEDROP et souhaiterait que cette spécialité fasse l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

¹⁵ Le traitement chirurgical est séquentiel : en période néonatale, l'intervention de Kasai, qui est une dérivation bilio-digestive peut être suivie ultérieurement si nécessaire, d'une transplantation hépatique, en cas d'échec de rétablissement d'un flux biliaire vers l'intestin et/ou de complications de la cirrhose. L'atrésie des voies biliaires est la première indication de transplantation hépatique chez l'enfant et la principale cause de transplantation hépatique mondiale chez l'enfant, 90% des enfants guérissent et ont une vie normale.

¹⁶ Sokol et al. Improved neurologic function following long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. N Engl J Med 1985;313: 1580-1586

¹⁷ Perlmutter et al. Intramuscular vitamin E repletion in children with chronic cholestasis. Am J Dis Child 1987;141: 170-174