

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****ORPHACOL** (acide cholique), acide biliaire**Progrès thérapeutique majeur dans la prise en charge des déficits enzymatiques de la synthèse d'acides biliaires primaires****L'essentiel**

- ▶ ORPHACOL a l'AMM dans le traitement des déficits en  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-C27-stéroïde-oxdoréductase ou  $\Delta$ 4-3-oxostéroïde  $5\beta$ -réductase lors de la synthèse d'acides biliaires primaires, chez le nourrisson dès l'âge de 1 mois, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.
- ▶ Ces enzymes hépatiques interviennent dans la biosynthèse des acides biliaires, dont le principal est l'acide cholique. Les déficits en ces enzymes conduisent à la production et à l'accumulation de métabolites anormaux à l'origine d'une cholestase grave, puis d'une insuffisance hépatocellulaire évolutive irréversible et presque toujours létale en l'absence de traitement. ORPHACOL est le premier médicament dans cette indication.
- ▶ ORPHACOL permet une amélioration progressive des paramètres cliniques et biologiques, en particulier la récupération d'une croissance staturo-pondérale normale des sujets ayant cette affection. C'est le traitement de référence de ces déficits.

**Stratégie thérapeutique**

- L'apport d'acide cholique exogène à des doses physiologiques ( $\leq 500$  mg/jour chez l'adulte) permet :
  - un rétablissement de la composante du flux biliaire dépendante des acides biliaires, qui restitue la sécrétion et l'élimination biliaires des métabolites toxiques ;
  - une diminution 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 de 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, commencé suffisamment tôt, conduit à une amélioration progressive du tableau clinique avec retour à une vie normale.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
ORPHACOL gélules constitue le traitement de référence des déficits en  $3\beta$ -HSD ou en  $\Delta$ 4-3-oxoR. Il s'agit d'un traitement devant être poursuivi à vie.

**Données cliniques**

Les données cliniques reposent sur l'analyse de la base de données constituée par le laboratoire CTRS (Orphabase) à partir des informations transmises par les cliniciens chez 20 patients suivis en France.

- L'analyse des données montre une amélioration progressive des paramètres cliniques et biologiques des patients traités par l'acide cholique, avec notamment récupération d'une croissance staturo-pondérale normale, régression de l'ictère, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie, normalisation de la stéatorrhée et de l'absorption des vitamines liposolubles, normalisation des paramètres biologiques hépatiques, régression des troubles de l'hémostase.  
Aucun des patients suivis n'a nécessité de transplantation hépatique. L'ensemble des 20 patients sont toujours en vie après une médiane de traitement de 16,08 ans.
- A des posologies comprises entre 5 et 20 mg/kg/j, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave. Les effets indésirables observés, essentiellement de rares cas de prurit ou de diarrhée, 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.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ORPHACOL est important dans l'indication de l'AMM.
- 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, ORPHACOL apporte une amélioration majeure du service médical rendu (ASMR I) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

