

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 septembre 2017***Date d'examen par la Commission : 17 mai 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 juin 2017
a fait l'objet d'une audition le 13 septembre 2017.***acide cholique****KOLBAM 50 mg, gélule**

B/90 (CIP : 34009 278 790 3 6)

KOLBAM 250 mg, gélule

B/90 (CIP : 34009 278 792 6 5)

Laboratoire MEDIPHA SANTE

Code ATC	A05AA03 (Médicaments à base d'acides biliaries)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KOLBAM est indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaries primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α-) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7α-hydroxylase (CYP7A1)¹, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes. »

¹ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans ce déficit en CYP7A1.

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans chacune des indications de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	KOLBAM n'est pas susceptible de présenter un intérêt pour la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KOLBAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase, se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), en 2- (ou α-) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7α-hydroxylase (CYP7A1).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 4 avril 2014 ² AMM sous circonstances exceptionnelles Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, en gastro-entérologie et hépatologie, en neurologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin (désignation accordée le 28 octobre 2009). ATU de cohorte ³ et ATU nominative ³
Classification ATC	2016 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 KOLBAM 50 et 250 mg, en gélule à base d'acide cholique⁴, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités. KOLBAM est autorisé dès l'âge de 1 mois jusqu'à l'âge adulte, pour les patients avec un déficit en une des 3 enzymes hépatiques suivantes :

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

Les 2 derniers déficits sont très rares. Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de KOLBAM dans le traitement du déficit en CYP7A1, du fait de la très probable absence de patient présentant cette anomalie en France. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le service médical rendu (SMR) de KOLBAM dans toutes les indications de son AMM.

Suite à l'examen de la demande d'inscription de KOLBAM le 17 décembre 2014, la Commission avait estimé que le service médical rendu (SMR) de KOLBAM était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale (cf compte rendu de la réunion du 17 décembre 2014⁵). Le laboratoire avait sollicité une audition et avait transmis des compléments d'information portant sur les données cliniques des patients sous ATU. En raison du caractère orphelin de KOLBAM, il a été considéré que ces données étaient importantes pour l'évaluation et une suspension des délais

² En date du 11 juin 2015, la Cour de justice Européenne a annulé la décision de l'EMA accordant une AMM à KOLBAM, en reconnaissance de l'exclusivité commerciale de 10 ans accordée à ORPHACOL, médicament orphelin à base d'acide cholique, ayant obtenu une AMM le 12 septembre 2013. L'EMA a de nouveau octroyé une AMM à KOLBAM le 20 novembre 2015.

³ KOLBAM était disponible sous ATU de cohorte du 1^{er} janvier 2014 au 4 avril 2015 puis sous ATU nominative à partir du 12 juin 2015.

⁴ A titre informatif, ORPHACOL (acide cholique) en gélules à 50 mg et 250 mg, a des indications non superposables à celles de KOLBAM. ORPHACOL a l'AMM dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde-oxydoréductase ou à un déficit en Δ 4-3-oxo stéroïde 5 β -réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans ainsi que chez les adultes.

⁵ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/05_cr_ct_17122014.pdf

d'instruction a été accordée au laboratoire, à titre exceptionnel, dans l'attente de l'expertise de ces données⁶. Ces données ont été examinées par la Commission et un projet d'avis a été adopté le 20 janvier 2016. Sur la base des données disponibles, la Commission avait estimé que le SMR de KOLBAM était faible dans les indications de l'AMM et demandait à réévaluer ce service médical rendu dans 12 mois, au vu notamment des données du registre de suivi des patients traités par KOLBAM, prévu au plan de gestion des risques. La Commission avait estimé qu'en raison de données cliniques très limitées sur l'efficacité et la tolérance de l'acide cholique et uniquement dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), la spécialité KOLBAM n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Suite à la réception de cet avis, l'exploitant avait retiré son dossier en date du 13 avril 2016. Un nouveau dossier de demande d'inscription a été déposé en décembre 2016 avec de nouvelles données portant notamment sur le suivi des patients de l'ATU nominative (cf. paragraphe 9.3.2).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KOLBAM est indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)⁷, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires est de 10 à 15 mg/kg par jour, soit en une dose quotidienne unique, soit divisée en plusieurs doses, tant chez les adultes que chez les patients pédiatriques. La dose doit ensuite être ajustée pour obtenir l'effet souhaité, mais elle ne doit pas dépasser un maximum de 15 mg/kg/jour.

Lorsque la dose n'est pas un multiple de 50, la dose la plus proche inférieure au maximum de 15 mg/kg/jour doit être choisie, à condition qu'elle soit suffisante pour supprimer les acides biliaires urinaires. Si ce n'est pas le cas, la dose supérieure la plus proche doit être choisie.

Les patients doivent être surveillés initialement tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois durant les trois années suivantes et annuellement au-delà. En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées.

Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les taux d'acides biliaires sériques et urinaires doivent être étroitement surveillés en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) ou une technique équivalente couplée à la spectrométrie de masse. Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires synthétisés suite au déficit doivent être mesurées. Il convient de choisir la dose la plus faible d'acide cholique qui réduit efficacement les métabolites des acides biliaires jusqu'à un taux le plus proche possible de zéro.

Les patients précédemment traités par d'autres acides biliaires ou d'autres préparations d'acide cholique doivent être surveillés étroitement de la même manière que pendant l'instauration du traitement par KOLBAM. La dose doit être ajustée en conséquence, comme décrit ci-dessus.

Les paramètres hépatiques doivent également être surveillés. Une augmentation simultanée de la gamma glutamyltransférase sérique (GGT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou des acides biliaires sériques au-delà des taux normaux peut être le signe d'un surdosage.

⁶ Conformément au règlement intérieur de la commission de la Transparence, il n'est pas autorisé de remettre des nouvelles données pendant la phase contradictoire.

⁷ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans ce déficit enzymatique.

Des augmentations transitoires des transaminases lors de l'instauration du traitement par l'acide cholique ont été observées, cela ne nécessite pas de réduire la dose, si le taux de GGT n'est pas augmenté et si les taux sériques d'acides biliaires diminuent ou se situent dans l'intervalle normal. Après la phase d'instauration, une surveillance des acides biliaires sériques et/ou urinaires (à l'aide de la technique de spectrométrie de masse) et les paramètres hépatiques doit être effectuée au moins une fois par an et la dose ajustée en conséquence. Des analyses complémentaires ou plus fréquentes doivent être réalisées pour surveiller le traitement pendant les périodes de croissance rapide, une maladie concomitante et la grossesse.

Populations spéciales

Patients présentant une hypertriglycéridémie familiale

Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie familiale nouvellement diagnostiquée ou des antécédents familiaux de cette maladie, l'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. La dose d'acide cholique chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie familiale devra être déterminée et ajustée si nécessaire, une dose élevée pouvant être nécessaire pour supprimer les acides biliaires urinaires.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les nouveau-nés âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les sujets âgés n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux. Aussi, ces patients doivent être étroitement surveillés et la dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Insuffisance hépatique

La majorité des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires avaient également un certain degré d'insuffisance hépatique au moment du diagnostic; chez la plupart des patients, l'insuffisance hépatique s'est améliorée ou résolue au cours du traitement. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par l'acide cholique des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires et une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale. En l'absence d'expérience clinique dans cette population de patients, aucune recommandation de dose ne peut être formulée. Les patients présentant une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale, qui reçoivent un traitement par l'acide cholique doivent être étroitement surveillés.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas (voir rubrique 4.5) à peu près à la même heure chaque jour, le matin et/ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

Chez les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler des gélules, les gélules peuvent être ouvertes et le contenu ajouté à du lait maternisé ou à du jus de fruit. »

05.1 Déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)

Le déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), pathologie rarissime (24 cas publiés⁸), dans laquelle l'utilisation de KOLBAM sera anecdotique, n'a pas été développé et argumenté dans le dossier soumis par le laboratoire. La cholestérol 7 α -hydroxylase, enzyme clef de la 1^{ère} étape de synthèse des acides biliaires, est une enzyme de conversion du cholestérol en cholestérol 7 α -hydroxycholestérol. Son déficit entraîne une hypercholestérolémie sans cholestase hépatique⁹. Parmi les manifestations cliniques de ce déficit, ont été identifiés une élévation du cholestérol total, du LDL cholestérol et une lithiase biliaire, une maladie coronaire prématurée et une pathologie vasculaire périphérique¹⁰. L'hypercholestérolémie ne répondait pas au traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

05.2 Déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase (AMACR)

Le déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase (AMACR), de transmission autosomique récessive, est dû à une mutation du gène AMACR (5p13.2-5q11.1). Les données concernant ce déficit sont limitées avec seulement 5 cas publiés⁸. Chez le nourrisson et les enfants, ce déficit se manifeste par une cholestase hépatique et des carences sévères en lipides et en vitamines liposolubles, tel que la vitamine K entraînant des troubles de la coagulation. Les adultes sont atteints de troubles neurologiques variables tels qu'une épilepsie, une encéphalopathie aiguë, une neuropathie périphérique, un déficit cognitif et des troubles oculaires, notamment la rétinite pigmentaire ainsi que des cataractes précoces. Le diagnostic de l'AMACR repose sur la présence de taux élevés d'acide (C27) cholestanoïque, avec confirmation par les tests génétiques mettant en évidence la mutation homozygote AMACR. Une IRM permet de mettre en évidence une dégénérescence des afférences cérébelleuses spécifique à la maladie.

⁸ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. N°1, Nov 2016.

⁹ Orphanet. Anomalie de la synthèse des acides biliaires.

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11194&Maladie\(s\)/groupes_maladies=Anomalie-de-la-synthese-des-acides-biliaires&title=Anomalie-de-la-synthese-des-acides-biliaires&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11194&Maladie(s)/groupes_maladies=Anomalie-de-la-synthese-des-acides-biliaires&title=Anomalie-de-la-synthese-des-acides-biliaires&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)

de

¹⁰ Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Seminars Liver Dis* 2007; 27: 282-94.

05.3 Déficit en stérol 27-hydroxylase ou xanthomatose cérébrotendineuse (XCT)^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27}

La xanthomatose cérébrotendineuse, de transmission autosomique récessive, est due à des mutations du gène de la stérol 27-hydroxylase ou CYP27A1, enzyme jouant un rôle majeur dans le catabolisme hépatique du cholestérol en acides biliaires primaires. L'anomalie induit un déficit en sels biliaires avec accumulation des intermédiaires plus précoces dans la voie biosynthétique. Ces derniers favorisent l'activation de voies secondaires conduisant à un excès de production de cholestanol et d'alcools biliaires. Ces derniers sont éliminés par voie urinaire alors que le cholestanol et le cholestérol s'accumulent dans les tissus, principalement le cerveau, les tendons et le cristallin, à l'origine d'un processus dégénératif. Le diagnostic doit être suspecté en présence de deux des signes cliniques suivants : diarrhée chronique, cataracte bilatérale précoce, xanthomes tendineux, atteinte neurologique. Une cholestase néonatale ou une diarrhée chronique depuis la petite enfance peuvent révéler la maladie. Dans 75% des cas, la cataracte est le premier signe, apparaissant souvent dans l'enfance, avec parfois, une cholestase et une atteinte hépatique. Les xanthomes du tendon d'Achille et d'autres tendons (coudes, mains, genoux, cou) peuvent apparaître dans la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie de vie. Un déficit intellectuel peut être présent dès l'enfance, mais la plupart des patients ont une fonction intellectuelle normale ou subnormale jusqu'à la puberté. L'atteinte neurologique progressive apparaît chez l'adulte avec une démence (débutant entre 20 et 30 ans dans plus de la moitié des cas). Des symptômes neuropsychiatriques (modifications du comportement, hallucinations, agitation, agressivité, dépression, tendances suicidaires) peuvent être au premier plan. Les signes pyramidaux et/ou une ataxie cérébelleuse débutent entre 20 et 40 ans. Des signes extrapyramidaux (dystonie et parkinsonisme atypique), une neuropathie périphérique, une épilepsie peuvent être observés.

Le diagnostic repose sur le dosage du taux de cholestanol plasmatique, biomarqueur ayant 100% de sensibilité et de spécificité et l'analyse moléculaire du gène CYP27A1 en laboratoire certifié. La

¹¹ Bjorkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:283-7.

¹² Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol* 2002; 59: 527-9.

¹³ Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27: 42-50.

¹⁴ Astudillo L, Sabourdy F, Touati G et al. Maladies peroxysomales. *Presse Médicale* 2016; 45: 302-12.

¹⁵ Antonio Federico, Maria Teresa Dotti, Gian Nicola Gallus. Cerebrotendinous Xanthomatosis. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2003 Jul 16 [updated 2016 Apr 14].

¹⁶ Degos B, Nadjar Y, Amador M del M. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:41.

¹⁷ Mignarri A, Gallus G, Dotti MT et al. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 421-9.

¹⁸ Delstanche S1, Deflandre T, Otto B et al. La xanthomatose cérébrotendineuse, une maladie métabolique rare, grave mais curable. *Rev Med Liege* 2013; 68: 171-6.

¹⁹ Van Veldhoven PP, Casteels M, Mannaerts GP, Baes M. Further insights into peroxisomal lipid breakdown via alpha- and beta-oxidation. *Biochem Soc Trans*. 2001; 29: 292-8.

²⁰ Setchell KD, Heubi JE, Bove KE et al. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 217-32.

²¹ Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C et al. MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:1.

²² Clayton PT. Disorders of Bile Acid Synthesis. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walte JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 5 ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 475.

²³ Smith EH, Gavrilov DK, Oglesbee D, Freeman WD, Vavra MW, Matern D, et al. An adult onset case of alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S349-53.

²⁴ Thompson SA, Calvin J, Hogg S, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Barker RA. Relapsing encephalopathy in a patient with alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 448-50.

²⁵ Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet* 2000; 24: 188-91.

²⁶ Dick D, Horvath R, Chinnery PF. AMACR mutations cause late-onset autosomal recessive cerebellar ataxia. *Neurology* 2011; 76: 1768-70.

²⁷ Clarke CE, Alger S, Preece MA, et al. Tremor and deep white matter changes in alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Neurology* 2004; 63: 188-9.

spectrométrie de masse des urines permet un diagnostic précoce chez l'enfant, révélant les alcools biliaires. L'IRM montre un hypersignal bilatéral dans les noyaux dentelés et la substance blanche cérébrale et cérébelleuse. En cas d'atteinte dans la famille, un diagnostic prénatal est possible sur prélèvement de tissu embryonnaire.

Un diagnostic et un traitement précoces sont fondamentaux pour éviter l'accumulation progressive de cholestanol et de cholestérol, responsables des dommages neurologiques. Les patients traités peuvent avoir une durée de vie normale. Sans traitement, l'espérance de vie est de 50 à 60 ans, mais des décès en bas âge ont aussi été rapportés.

L'objectif visé par le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), dès l'âge de 1 mois est multiple :

- diminuer la production de métabolites atypiques hépatotoxiques, cholestatiques, responsables des dépôts tissulaires de cholestérol/cholestanol (notamment dans le système nerveux central et cardiovasculaire) et de la morbi-mortalité associée à la XCT, par le rétablissement du rétrocontrôle négatif sur les deux enzymes-clés de la synthèse des acides biliaires, la cholestérol 7 α -hydroxylase, et la 27-stérol-hydroxylase,
- diminuer la production de cholestérol par l'action de rétrocontrôle négatif de l'acide cholique sur l'HMGCoA réductase,
- prévenir la survenue de cataracte infantile,
- reconstituer un circuit physiologique des 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 des enfants en corrigeant la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles et prévenir le rachitisme,
- prévenir la mortalité cardiovasculaire.

L'action pharmacodynamique de l'acide cholique consiste en une rétro-inhibition de la synthèse des précurseurs toxiques des acides biliaires^{28,29,30}.

Physiologiquement, l'acide cholique (acide biliaire principal) représente 2/3 des acides biliaires primaires, l'acide chénodésoxycholique représentant 1/3.

L'acide chénodésoxycholique (ACDC), 2^{ème} acide biliaire primaire, est le seul traitement substitutif de 1^{ère} intention de la xanthomatose cérébrotendineuse actuellement disponible (en ATU nominative puis AMM en date du 10/04/2017, cf paragraphe 06. Comparateurs cliniquement pertinents)³¹. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent aussi être utilisés, seuls ou en association avec l'ACDC.

La prévalence du déficit en 27-sterol hydroxylase est estimée entre 1/70 000 et 5/100 000 habitants³². Selon avis d'expert, environ 30 patients seraient concernés par cette maladie en France.

Le besoin médical n'est donc pas couvert à ce jour.

²⁸ Honda A, Salen G, Matsuzaki Y, et al. Disrupted coordinate regulation of farnesoid X receptor target genes in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res* 2005; 46:287-96.

²⁹ Zhang Y, Edwards PA. FXR signaling in metabolic disease. *FEBS Lett* 2008; 582:10-8.

³⁰ Koopman B.J., Wolthers B.G., van der Molen J.C. et al. Bile acid therapies applied to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chim Acta*. 1985; 152(1-2):115-22.

³¹ Nie S, Chen G, Cao X et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:179.

³² Lionnet C., Carra C., Ayrygnac X., et al. Étude rétrospective multicentrique de 15 cas adultes de xanthomatose cérébrotendineuse : aspects cliniques et paracliniques typiques et atypiques. *Neurol* 2014; 170:445-53

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'acide chénodésoxycholique, disponible auparavant uniquement sous ATU nominative avec la spécialité XENBILOX³³ 250 mg, gélule, a l'AMM « sous circonstances exceptionnelles » sous la dénomination CHENODEOXYCHOLIC ACID Leadiant (initialement Sigma-Tau) 250 mg, gélule dans le traitement de la XCT (AMM en date du 10/04/2017 - Médicament orphelin). Cette spécialité n'a pas encore été évaluée par la Commission.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent ayant une AMM dans la xanthomatose cérébrotendineuse : CHENODEOXYCHOLIC ACID Leadiant 250 mg, gélule (acide chénodésoxycholique).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, l'acide cholique (CHOLBAM) a l'AMM depuis mars 2015 dans l'indication du traitement des déficits enzymatiques de la synthèse des acides biliaires primaires, et des maladies peroxysomales, incluant le syndrome de Zellweger chez les patients présentant des manifestations d'une maladie hépatique, une stéatorrhée ou des complications dues à la malabsorption de vitamines liposolubles.

Restrictions d'utilisation : la sécurité et l'efficacité de KOLBAM dans les manifestations extra-hépatiques des déficits enzymatiques de la synthèse des acides biliaires en raison de déficits enzymatiques primaires ou d'anomalies de la biogenèse du peroxysome incluant le syndrome de Zellweger n'ont pas été établies.

En Israël, KOLBAM a l'AMM dans le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en :

- stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT),
- 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes,
- cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes,
- 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase.

A ce jour, KOLBAM n'est commercialisé et remboursé qu'aux Etats-Unis et en Israël.

³³ Des spécialités à base d'acide chénodésoxycholique ont antérieurement été autorisées et commercialisées en France, mais dans d'autres indications thérapeutiques telles que la lithiase biliaire cholestérolique.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20/01/2016 Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. <i>Dossier retiré par l'exploitant en date du 13/04/2016.</i>
Indication	KOLBAM est indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes.
SMR (libellé)	Faible dans les indications de l'AMM. La Commission de la transparence réévaluera ce service médical rendu dans 12 mois, au vu notamment des données du registre de suivi des patients traités par KOLBAM, prévu au plan de gestion des risques de la spécialité.
ASMR (libellé)	En raison de données cliniques très limitées sur l'efficacité et la tolérance de l'acide cholique et uniquement dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), la spécialité KOLBAM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	Compte tenu de la faiblesse des données cliniques, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données cliniques supplémentaires permettant de réévaluer l'efficacité et les effets indésirables de KOLBAM, à savoir les données sur la sécurité et l'efficacité des patients traités par KOLBAM et suivis dans le cadre du registre prévu au plan de gestion des risques. Pour les patients non naïfs de traitement inclus dans le registre, le traitement antérieur devra être précisé. Sur la base des données de ce registre, la Commission réexaminera KOLBAM dans un délai de 12 mois.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni :

- 2 études cliniques ouvertes, non comparatives³⁴, précédemment évaluées par la Commission :
 - l'étude CAC-91-10-10 réalisée de 1992 à 2009, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acide cholique dans le traitement des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires.
 - l'étude CAC-002-01 débutée le 1^{er} janvier 2010 a inclus des patients de l'étude CAC-91-10-10 et des sujets nouvellement diagnostiqués naïfs de traitement. Son objectif était d'évaluer l'efficacité de l'acide cholique dans le traitement des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires. Des résultats intermédiaires à 33 mois sont disponibles.
- des données de la littérature^{35,36,37} déjà évaluées par la Commission, excepté la référence Koopman et al (1985) (cf chapitre 9.1.3). Le laboratoire a repris l'ensemble des publications fournissant des valeurs individuelles et/ou moyennes du cholestanol plasmatique avant et après traitement par le CDCA de patients XCT. Sur les 2 premières années de traitement, la

³⁴ Examinées par la Commission le 17 décembre 2014.

³⁵ Pierre G, Setchell K, Blyth J, et al. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 Suppl 2:S241-5.

³⁶ Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, et al. Bile acid therapies applied to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1985;152(1-2):115-22.

³⁷ Waterreus RJ, Koopman BJ, Wolthers BG, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a clinical survey of the patient population in The Netherlands. *Clin Neurol Neurosurg* 1987;89(3):169-75.

distribution de la baisse du cholestanol semble continue entre les patients sous acide cholique (avec le peu de données disponibles) et ceux sous CDCA.

- les données du suivi des ATU de cohorte, précédemment évaluées par la Commission ainsi que les nouvelles données issues du suivi des ATU nominatives (cf chapitre 09.3 Données d'utilisation en ATU).

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude clinique CAC-91-10-10

L'étude CAC-91-10-10 était une étude compassionnelle monocentrique (USA) d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'acide cholique dans les anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires. Les résultats de cette étude ont été globalisés avec ceux d'une autre étude CAC-92-8-19 d'évaluation de l'acide cholique dans les maladies peroxysomiales.

Critères d'inclusion

Patients avec des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires affectant les premières étapes de la synthèse (CAC-91-10-10) :

- enfants âgés de moins de 3 mois,
- enfants avec cholestase (bilirubine conjuguée > 2 mg/dl) ou taux sérique élevé d'acides biliaires,
- patients de tous âges avec maladie hépatique cholestatique pour lesquels l'analyse d'urine suggère une anomalie congénitale du métabolisme des acides biliaires,
- diagnostic confirmé d'anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires par une analyse d'urine par spectrométrie de masse avec ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS).

Aucun critère de non inclusion n'était défini.

Traitements

Le protocole initial prévoyait l'administration de l'association d'acide ursodéoxycholique (URSO) et d'acide cholique, à la posologie de 15 mg/kg une fois par jour. A partir de juin 2001, en raison de données en défaveur de l'efficacité de l'acide ursodéoxycholique, l'acide cholique seul (15 mg/kg une fois par jour) a été administré.

Tous les traitements concomitants étaient autorisés.

Critères de jugement

L'efficacité de l'acide cholique a été évaluée sur :

- la suppression de la synthèse d'acides biliaires atypiques,
- les transaminases et la bilirubine sériques,
- le gain de poids et de taille,
- l'évolution histologique hépatique (chez les patients pour lesquels une biopsie était réalisée).

L'incidence et la gravité des événements indésirables ont été recueillies.

Nombre de sujets nécessaire

Il n'a pas été calculé de nombre de sujets nécessaire.

Résultats

Description de la population de l'étude

Au total, les 2 études ont sélectionné 85 patients³⁸. Dans l'étude CAC-91-10-10, 63 patients ont été sélectionnés, dont 59 ont reçu un traitement.

	Total N (%)	CAC-91-10-10 N (%)	CAC-92-8-19 N (%)
Patients sélectionnés	85 (100)	63 (74)	22 (26)
Patients traités	79 (93)	59 (75)	20 (25)

Les caractéristiques démographiques des patients des 2 études figurent dans le tableau ci-après.

		Population ITT (N=85)
Sexe, n (%)	Féminin	31 (36)
	Masculin	50 (59)
	Inconnu	4 (5)
Age lors du diagnostic (année)	Moyenne ± Ecart type	2 ± 4 (n=74*)
	Min, max	0, 13 (n=74*)
Age lors du début du traitement (année)	Moyenne ± Ecart type	3 ± 4 (n=77*)
	Min, max	0, 16 (n=77*)

*nombre de patients avec des données évaluables.

Près de la moitié des patients (49 %) étaient âgés de moins de 6 mois au moment du diagnostic et environ un tiers de ces patients étaient âgés de 7 à 36 mois.

Les caractéristiques cliniques des patients figurent dans le tableau ci-après.

	Population ITT (N=85) N(%)
Déficit enzymatique isolé	54 (64)
3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde oxydoréductase (3β-hydroxy-Δ5-C 27 -stéroïde déshydrogénase/isomérase ou 3β-HSD ou HSD3β7)	35 (41)
Δ4-3-oxostéroïde 5β-réductase (Δ4-3-oxo-R ou AKR1D1)	10 (12)
stérol 27-hydroxylase (xanthomatose cérébrotendineuse, XCT)*	5 (6)
2- (ou α-) méthylacyl-CoA racémase (AMACR)*	1 (1)
cholestérol 7α-hydroxylase (CYP7A1)*	1 (1)
Smith-Lemli-Opitz	1 (1)
Inconnu	1 (1)
Maladies peroxysomiales	31 (36)

*Indication AMM de KOLBAM.

Le nombre de patients inclus relevant des indications de KOLBAM est de 7.

Tous déficits enzymatiques ou tous types de maladies peroxysomiales confondus, les patients ont notamment reçu les traitements suivants :

- acide cholique seul, n=40 (47 %),
- acide cholique puis URSO, n=16 (19 %),
- acide cholique + URSO, n=5 (6 %),
- acide cholique puis URSO puis acide cholique + URSO, n=4 (5 %),
- acide cholique puis acide cholique + URSO, n=4 (5 %),
- acide cholique puis acide chénodéoxycholique, n=3 (4 %),
- acide cholique puis acide docosahexaénoïque, n=3 (4 %).

La durée moyenne de traitement pour les 53 patients de l'étude traités par l'acide cholique a été de 145 semaines [0, 545].

³⁸ Parmi ces 85 patients, 53 étaient suivis aux Etats-Unis, 8 en Arabie Saoudite, 4 au Canada, 3 en France.

Résultats sur les critères de jugement

Dans la population de l'étude correspondant aux déficits enzymatiques de l'indication de KOLBAM, il a été mis en évidence :

- une diminution de l'excrétion urinaire d'acides biliaires atypiques

Déficit enzymatique		Taux d'excrétion urinaire d'acides biliaires atypiques			
		Normal (0) N	Faible (1) N	Significatif (2) N	Important (3) N
XCT	Pré-traitement	2		1	2
	Post-traitement	5		0	0
AMACR	Pré-traitement	0		1	
	Post-traitement	1		0	
CYP7A1	Pré-traitement			0	1
	Post-traitement			1	0

- une amélioration du taux des transaminases (ALAT et ASAT)

Déficit enzymatique			<50UI/L	≥1 à <2 x	≥2 à <3 x 50UI/L	≥3x50UI/L
			N	50UI/L N	N	N
AMACR	ALAT	Pré-traitement	0			1
	ALAT	Post-traitement	1			0
	ASAT	Pré-traitement	0			1
	ASAT	Post-traitement	1			0
XCT	ALAT	Pré-traitement	2	1		2
	ALAT	Post-traitement	5	0		0
	ASAT	Pré-traitement	2	0		2
	ASAT	Post-traitement	4	1		0

9.1.2 Etude clinique CAC-002-01

L'étude CAC-002-01 était une étude compassionnelle, monocentrique (USA) ouverte d'évaluation de l'efficacité de l'acide cholique dans les anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires.

Critères d'inclusion

- patients ayant terminé l'étude CAC-91-10-10 et/ou l'étude CAC-001-01³⁹ ou patients nouvellement diagnostiqués avec une anomalie congénitale du métabolisme des acides biliaires.

Aucun critère de non inclusion n'était défini.

Traitement

L'acide cholique était administré à la dose initiale de 10 à 15 mg/kg/jour. La dose de 15 mg/kg/jour était adaptée au cas par cas selon les résultats biologiques.

Critères de jugement

L'efficacité de l'acide cholique a été évaluée sur :

- les taux de transaminases sériques,
- la suppression de la synthèse d'acides biliaires atypiques (mesurés par spectrométrie de masse dans l'urine et le sérum).

L'incidence et la gravité des événements indésirables ont été recueillies.

Nombre de sujets nécessaire

Il n'a pas été calculé de nombre nécessaire de sujets. Il était prévu d'inclure 30 patients.

³⁹ Etude de démonstration de l'équivalence thérapeutique de l'acide cholique de l'étude clinique avec la forme qui sera commercialisée.

Résultats

Description de la population de l'étude

Quarante et un patients ont été inclus dont 31 issus de l'étude CAC-91-10-10 et 10 naïfs de traitement.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients figurent dans le tableau ci-après.

		Population Tolérance
Sexe, n (%)	Féminin	18 (44)
	Masculin	23 (56)
Age à l'inclusion (année)	Moyenne ±	9 ± 8
	Ecart type	0, 35
	Min, max	
Age lors du diagnostic (mois)	Moyenne ±	35 ± 72
	Ecart type	1, 417
	Min, max	
Déficit enzymatique isolé	n (%)	29 (71)
<i>Stérol 27-hydroxylase (xanthomatose cérébrotendineuse, XCT)*</i>	n (%)	4 (10)
<i>Δ4-3-oxostéroïde 5β-réductase (Δ4-3-oxo-R ou AKR1D1)</i>	n (%)	4 (10)
<i>3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde oxydoréductase (3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase ou 3β-HSD ou HSD3β7)</i>	n (%)	21 (51)
Maladies peroxysomiales	n (%)	12 (29)

*Indication AMM de KOLBAM.

Résultats sur les critères de jugement

Dans la population de l'étude, caractérisée par un déficit enzymatique isolé ou une maladie peroxysomale avec des patients naïfs ou prétraités par l'acide cholique, l'efficacité de l'acide cholique a été évaluée sur les critères :

- suppression des acides biliaires anormaux urinaires mesurés par spectrométrie de masse avec ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS).

Une comparaison entre le taux à l'inclusion et le taux le plus élevé post-inclusion n'a pas mis en évidence de différence.

Une comparaison entre le taux à l'inclusion et celui le plus faible post-inclusion a montré une augmentation du pourcentage de patients avec un taux normalisé d'acides biliaires et une diminution du pourcentage de patients avec une élévation ou un taux anormal d'acides biliaires atypiques. L'évolution du taux des acides biliaires n'était pas statistiquement significative dans la population ITT, mais dans la population des patients avec au moins une mesure à l'inclusion et post-inclusion.

- transaminases

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'inclusion et la valeur la plus élevée post-inclusion.

- bilirubine

Le taux de bilirubine est resté stable (changement moyen 0,1 mg/dL; écart -1,9 à 1,6 mg/dL) entre le taux à l'inclusion et le taux le plus élevé post-inclusion (ou la moins bonne valeur) et a diminué d'environ 0,8 mg/dL (écart -12,0 à 1,6 mg/dL) entre le taux à l'inclusion et celui le plus faible post-inclusion (ou la meilleure valeur).

9.1.3 Données de la littérature

- Cas de 2 enfants traités par l'acide cholique³⁵ :

L'un des enfants a été traité par l'acide cholique (15 mg/kg) dès l'âge de 14 mois. A l'âge de 8 ans, il n'avait plus de cataracte ni de xanthome. L'autre enfant, une fille, a été traitée dès le diagnostic à l'âge de 5 mois. A l'âge de 3 ans, elle avait un retard de langage. A l'âge de 7 ans, l'IRM cérébrale était normale et ses performances mentales, motrices, et de concentration étaient faibles.

- Cas de 7 adultes traités par les acides biliaires³⁶ :

L'âge des patients avec un diagnostic confirmé de XCT variait entre 39 et 66 ans. Deux patients ont reçu de l'acide ursodéoxycolique (750 mg/jour) par voie orale remplacé après 1 à 2 mois par de l'acide cholique (750 mg/jour). Un patient a reçu de l'acide chénodésoxycholique (ACDC) (750 mg/jour) pendant 160 jours environ puis de l'acide cholique (750 mg/jour) après une période sans traitement. Trois patients ont été traités régulièrement par l'ACDC seul (750 mg/jour). Un patient a reçu de l'ACDC (750 mg/jour) pendant 1 an puis de l'acide taurocholique pendant 25 jours suivi par de l'acide cholique (750 mg/jour).

L'efficacité du traitement a été évaluée par le suivi de l'excrétion urinaire des alcools biliaires, en particulier le 5 β -cholestane-3 α ,7 α ,12 α ,23,25-pentol dont l'excrétion urinaire est la plus élevée. Chez les patients traités par l'acide ursodéoxycolique, la concentration urinaire de l'alcool biliaire est restée globalement inchangée. Au contraire, chez les patients traités par l'acide cholique et l'ACDC, la concentration d'alcool biliaire a diminué. Pour le dernier patient, l'excrétion urinaire d'acides biliaires atypiques a diminué au cours des traitements par ACDC et acide cholique alors que celle-ci a augmenté avec l'acide taurocholique.

- Cohorte de 20 patients aux Pays Bas³⁷ :

L'âge au moment du diagnostic allait de 26 à 71 ans. Deux patients ont d'abord été traités par l'acide ursodéoxycolique (750 mg/jour pendant 1 mois (n=1) et 2 mois (n=1)), sans changement sur l'excrétion urinaire des alcools biliaires ou sur le ratio cholestanol/cholestérol sérique. Treize patients ont été traités par ACDC (750 mg/jour pendant 3 à 5 ans), avec une baisse de l'excrétion urinaire des alcools biliaires, une baisse graduelle du ratio cholestanol/cholestérol sérique, une baisse plus lente dans les fluides cérébrospinaux. Il n'a pas été observé d'amélioration clinique (fonctions mentales, cataracte, taille du xanthome, troubles cérébelleux et pyramidaux, bien que 10 patients précisaient ressentir une amélioration de leur activité. Deux patients ont été traités dès le début par l'acide cholique (750 mg/jour) et pour 6 patients, le traitement initial par URSO ou ACDC a été modifié par l'acide cholique. Un patient traité par ACDC est passé sous acide cholique en raison d'événements indésirables (diarrhée, nausées, anomalies hépatiques). Après 1 an de traitement par acide cholique, les paramètres biologiques et les signes cliniques étaient similaires à un an de traitement par ACDC.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données des études cliniques

- Etude CAC-91-10-10

Pour les patients de l'étude avec un déficit enzymatique isolé, 44 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 21 patients (42 %), 6 EI graves chez 5 patients (10 %), 7 patients (14 %) sont décédés. Le principal EI a été la progression de la maladie (9 patients, 11 %), une pyrexie (7 patients, 9 %), une diarrhée (6 patients, 8 %). Les EI graves en lien avec le traitement ont été la progression de la maladie (7 patients, 9 %), une infection urinaire (2 patients, 3 %), une diarrhée (2 patients, 3 %), une déshydratation (2 patients, 3 %). Un total de 7 décès a été rapporté, dont 4 patients avec un déficit en Δ 4-3-oxostéroïde 5 β -réductase.

- Etude CAC-002-01

Pour les patients de l'étude avec un déficit enzymatique isolé, il y a eu 46 événements indésirables chez 17 patients (41 %), 9 EI graves chez 3 patients (7 %). Un patient est décédé d'une thrombose (relation avec le traitement non établie). Un total de 3 patients (7 %) a eu des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Tous patients confondus, les principaux EI ont été une diminution de la vitamine D (5 patients, 12 %) et une progression de la maladie (4 patients, 10 %).

9.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Reflux gastro-oesophagien- Diarrhée- Prurit- Transaminases augmentées
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Toxicité pour la reproduction- Pression artérielle systolique élevée- Cancérogénicité- Erreurs médicamenteuses- Formation de calculs biliaires
Informations importantes manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Nouveau-nés de moins d'un mois- Patients âgés- Femmes enceintes ou allaitantes- Patients avec une origine ethnique autre que caucasienne- Patients présentant une maladie hépatique préexistante- Patients avec une encéphalopathie hépatique- Patients ayant besoin d'une greffe de foie d'urgence- Utilisation hors AMM

9.2.3 Données issues des PSUR

La synthèse des données internationales de pharmacovigilance couvre la période entre le 04/04/2014 et le 17/09/2016. Aucun nouveau signal susceptible de modifier le profil de tolérance de KOLBAM n'a été mis en évidence.

9.2.4 Données du RCP

Les effets indésirables chez les patients (adultes et enfants) traités par de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée. Les événements étaient transitoires et ils n'ont en général pas interféré avec le traitement.

Les principaux effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) figurant dans le RCP sont : neuropathie périphérique légère, diarrhée, diarrhée modérée, nausées légères, reflux léger, œsophagite par reflux, ictère, lésion cutanée, malaise. Sont également mentionnés dans le RCP avec une fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles), les effets indésirables suivants : élévation des transaminases sériques, calculs biliaires, prurit.

• Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans la littérature ont été un prurit et une augmentation des transaminases sériques chez un ou deux enfants traités par de fortes doses d'acide cholique. Ces effets indésirables ont disparu après réduction de la dose. Il a été identifié des diarrhées en cas de posologie excessive d'acide cholique. Des calculs biliaires ont été signalés après un traitement de longue durée.

09.3 Données d'utilisation en ATU

KOLBAM a été distribué en France sous ATU de cohorte de juillet 2013 à mai 2015. Le 1^{er} patient a été inclus dans la cohorte en février 2014 et le dernier patient en février 2015. Suite à la suspension de son AMM, KOLBAM a, par la suite, été disponible dans le cadre d'une ATU nominative à partir du 12 juin 2015.

9.3.1 ATU de cohorte⁴⁰

Le laboratoire a fourni le rapport de suivi des patients traités sous autorisation temporaire d'utilisation de cohorte qui comporte 22 patients (1^{ère} inclusion en février 2014).

Parmi ces 22 patients, 3 n'ont jamais été traités par acide cholique au motif que des demandes d'ATU nominatives d'acide chénodésoxycholique avaient été acceptées par l'ANSM.

La cohorte d'ATU comprenait 12 patients de sexe masculin et 10 de sexe féminin, avec une XCT. Les âges allaient de 4 à 66 ans (moyenne : 42 ± 16 ans). Trois patients étaient des enfants (un de 4 ans et deux de 9 ans).

Six patients ont été diagnostiqués au cours de l'année 2014. Le temps médian depuis le diagnostic de XCT était de 6 ans [min : 1- max : 41].

Les patients étaient auparavant pour la plupart (n=14/22) traités par acide chénodésoxycholique (CDCA), à la même dose que celle d'acide cholique. Une minorité (n=4/22) était traitée par l'acide ursodésoxycholique. Tous les patients de la cohorte recevaient un traitement pluri-médicamenteux comportant systématiquement de l'acide cholique. Dans 7 cas, un inhibiteur de l'HMCoA réductase a été associé.

Dans cette cohorte, le poids moyen des patients était de $56,3 \pm 17,5$ kg pour une taille de $157,7 \pm 18,9$ cm et une surface corporelle de $1,5 \pm 0,5$ m².

La posologie moyenne [SD] de l'acide cholique était de 670 [227] mg/j soit 12 [2] mg/kg/jour avec une médiane [extrêmes] à 11 [9-15] mg/kg/j.

La durée de traitement était comprise entre 1 et 14 mois (cf. Tableau 1) avec une moyenne de 8 mois chez les adultes et 2 mois chez les enfants.

Tableau 1 : Durée moyenne de traitement sous KOLBAM dans l'ATU de cohorte

N de patient	Initiation	Durée
CHO 001	Février 2014	14 mois
CHO 002, CHO 003	Mars 2014	13 mois
CHO 004	Avril 2014	12 mois
CHO 005	Avril 2014	1 mois (EI)
CHO 006	Mai 2014	1 mois (EI)
CHO 007	Mai 2014	11 mois
CHO 008	Juin 2014	Non commencé
CHO 009	Juin 2014	10 mois
CHO 010, CHO 011, CHO 012	Juillet 2014	9 mois
CHO 013	Aout 2014	8 mois
CHO 014	Aout 2014	Non commencé
CHO 015	Octobre 2014	Non commencé
CHO 016	Octobre 2014	6 mois
CHO 017, CHO 018, CHO 019, CHO 020	Décembre 2014	4 mois
CHO 021, CHO 022	Février 2015	2 mois

Le laboratoire a fourni des résultats cliniques individuels pour 10 des 22 patients. Les données concernant la variation du taux de cholestanol plasmatique sous traitement, disponibles pour 5 patients, montrent toutes une baisse de taux (Cf. Tableau 2). Pour 6 patients, les données de suivi ne sont pas disponibles et 1 patient a été perdu de vue.

Deux patients ont arrêté le traitement après 1 mois de traitement en raison d'événements indésirables (diarrhées ou efficacité insuffisante).

⁴⁰ Données précédemment analysées par la Commission.

Tableau 2 : Variation du taux de cholestanol plasmatique de 5 patients de l'ATU de cohorte

Patient	Age (ans)	Dose (mg/j)	Temps (années)	Cholestanolémie (µmol/L)			Relation à l'état clinique
				Baseline	Après	Réduction absolue	
CHO 002	56	450	0,25 ; 0,5 ; 0,9	95	67 ; 33 ; 24	28 ; 62 ; 71	Amélioré
CHO 003	63	700	0,25 ; 0,5 ; 0,9	83	39,8 ; 25 ; 15	43 ; 58 ; 68	Stable
CHO 004	44	750	0,5	54,5	31,8	23	Stable
CHO 007	38	500	0,67	33	17	16	Amélioré
CHO 013	48	750	0,04	14,3	9,08	5,3	Stable

Sur les 10 patients, les symptômes neurologiques sous KOLBAM se sont améliorés pour 2 patients (CHO 002 et CHO 007), n'ont pas progressé pour 6 patients (dont 5 étaient antérieurement traités par l'ACDC), se sont aggravés pour 1 patient (CHO 003). Un patient (CHO 001) ne présentait pas de symptômes neurologiques avant le traitement par KOLBAM.

9.3.2 ATU nominative⁴¹

L'ATU nominative a inclus 16 patients dont 15 avaient été inclus précédemment dans l'ATU de cohorte.

Le laboratoire a fourni les données individuelles pour 13 des 16 patients (cf. Tableau 3). Ces patients avaient tous une XCT.

Douze des 13 patients présentaient des symptômes neurologiques avant la prise de KOLBAM. Une amélioration des symptômes neurologiques sous KOLBAM a été observée pour 4 patients et 6 patients n'ont pas eu de progression de leurs symptômes. L'évolution de l'état neurologique sous KOLBAM n'a pas été rapportée pour 2 patients.

Avant la prescription de KOLBAM, 8 des 13 patients étaient traités par de l'acide chénodésoxycholique. Parmi eux, 3 présentaient un taux d'enzymes hépatiques élevé avant la prise de KOLBAM. Le taux d'enzymes hépatiques s'est normalisé pour 2 patients, et n'a pas été rapporté pour le troisième patient.

Les résultats de mesure du cholestanol plasmatique avant la prescription de KOLBAM étaient disponibles pour 12 patients sur les 13. Avant le traitement par KOLBAM, le taux de cholestanol était supérieur à la normale pour 6 patients et dans la norme pour 6 patients. Après le traitement par KOLBAM, le taux de cholestanol n'a pas été rapporté pour 5 patients, a augmenté pour un patient chez lequel il était normal avant traitement. Pour 5 patients pour lesquels le taux de cholestanol était élevé avant traitement par KOLBAM, celui-ci a diminué pour 4 patients ou s'est normalisé pour 1 patient.

Aucun événement indésirable n'a été rapporté.

⁴¹ Ces données ont été versées au dossier déposé en décembre 2016 et dans un addendum reçu le 30 mars 2017.

Tableau 3 : Données individuelles de 13 patients de l'ATU nominative

Patient	Age (ans)	Date d'initiation de KOLBAM	Durée de traitement (à la dernière visite)	Présent ATU cohorte	Traitement antérieur par acide chéno-désoxycholique	Enzyme hépatique (ALAT et ASAT)		Symptômes neurologiques		Niveau de cholestanol	
						Avant KOLBAM	Sous KOLBAM	Avant KOLBAM	Sous KOLBAM	Avant KOLBAM	Sous KOLBAM
CHO 016	45	Oct 14	1 an et 10 mois	Oui	Non	Normal	Normal	Oui	Améliorés	> normale (125,2 µmol/L)	Non reporté
CHO 001	57	Fév 14	2 ans et 3 mois	Oui	Oui (1988 à 2013)	Normal	Normal	Oui	Pas de progression	Normal	Non reporté
N01	32	Juin 15	1 an et 2 mois	Non	Non	Non reporté	Normal	Oui	Améliorés	Non reporté	Non reporté
CHO 010	38	Juil 14	Date non reportée	Oui	Oui (2001 à 2014)	> normale	Non reporté	Non	Non	Normal	Normal
CHO 018	48	Déc 14	Date non reportée	Oui	Oui (2001 à 2014)	Normal	Non reporté	Oui	Pas de progression	Normal	Non reporté
CHO 019	53	Déc 14	Date non reportée	Oui	Oui (2001 à 2014)	Normal	Non reporté	Oui	Pas de progression	Normal	> normale (24,73 µmol/L)
CHO 011	41	Juil 14	1 an et 4 mois	Oui	Oui (2009 à 2015)	> normale	Normal	Oui	Pas de progression	Normal	Non reporté
CHO0 20	40	Fév 15	1 an et 5 mois	Oui	Non	Normal	Normal	Oui	Non reporté	> normale (125,2 µmol/L)	Diminué (35,2 µmol/L)
CHO 013	50	Oct 14	1 an et 4 mois	Oui	Oui (date non reportée)	Non reporté	Normal	Oui	Non reporté	> normale (14,33 µmol/L)	Normal (9,04 µmol/L)
CHO0 09	36	Jan 15	3 mois	Oui	Oui (2011 à 2015)	Normal	Normal	Oui	Pas de progression	Normal	Non reporté
CHO 002	59	Mai 14	2 ans 7 mois	Oui	Non	Normal	Normal	Oui	Améliorés	> normale	Diminué (26 µmol/L)
CHO 003	66	Mai 14	2 ans 7 mois	Oui	Non	Normal	Normal	Oui	Pas de progression	> normale (83 µmol/L)	Diminué (15,9 µmol/L)
CHO 007	40	Juil 14	2 ans	Oui	Oui (07/2013 à 04/2014)	>normale	Normal	Oui	Améliorés	> normale	Diminué

09.4 Résumé & discussion

Pour étayer sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données de 2 études (CAC-91-10-10 et CAC-002-01) ouvertes, non comparatives portant sur des patients avec des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires liées à différents déficits enzymatiques (incluant les 3 déficits enzymatiques de l'indication AMM de KOLBAM) et des maladies peroxysomales. Dans ces études, une minorité de patients relevait des indications de KOLBAM avec 7 patients (soit 5 patients atteints de XCT, 1 patient AMACR, 1 patients CYPA1) sur 85 dans la 1^{ère} étude et 4 atteints de XCT sur 41 dans la seconde.

Sur les 7 patients de l'étude CAC-91-10-10 avec un des déficits enzymatiques de l'indication thérapeutique de KOLBAM, il a été mis en évidence une diminution de l'excrétion urinaire d'acides biliaires atypiques et une amélioration du taux des transaminases (ALAT et ASAT). On ne dispose pas dans cette étude de données d'efficacité portant sur des critères cliniques neurologiques. On ne connaît pas non plus les autres traitements administrés antérieurement à l'inclusion dans l'étude et en association avec l'acide cholique.

Dans l'étude CAC-002-01, chez des patients avec un déficit enzymatique isolé ou une maladie peroxysomale (patients naïfs ou prétraités par l'acide cholique), une comparaison entre le taux à l'inclusion des acides biliaires anormaux urinaires mesurés par spectrométrie de masse avec ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS) et le taux le plus élevé post-inclusion n'a pas mis en évidence de différence. Une comparaison entre le taux à l'inclusion et celui le plus faible post-inclusion a montré une augmentation du pourcentage de patients avec un taux normalisé d'acides biliaires et une diminution du pourcentage de patients avec une élévation ou un taux anormal d'acides biliaires atypiques.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'inclusion et la valeur la plus élevée post-inclusion des transaminases.

Les données cliniques du suivi des patients traités par l'acide cholique dans le cadre de l'ATU de cohorte et l'ATU nominative portent sur un effectif de 21 patients traités et font état que :

- les données cliniques sont absentes ou ininterprétables pour 7 patients,
- 2 patients ont arrêté le traitement au bout de 1 mois en raison d'événements indésirables,
- pour 8 patients, l'état neurologique est resté inchangé sous acide cholique, dont 6 patients traités préalablement par ACDC. Pour 1 de ces patients, le taux de cholestanol a augmenté sous acide cholique.
- pour 4 patients, une amélioration des symptômes neurologiques a été rapportée. Pour un patient, l'amélioration a débuté sous traitement par ACDC et s'est stabilisée sous acide cholique.

Par conséquent, sur 21 patients, une efficacité a possiblement été montrée sous acide cholique, sans précision sur le type de bénéfice neurologique, pour seulement 4 patients.

Les données de la littérature ne fournissent pas davantage d'informations sur une éventuelle efficacité de l'acide cholique dans la xanthomatose cérébrotendineuse, en particulier sur les symptômes neurologiques.

Tous patients confondus, présentant des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires liées à différents déficits enzymatiques (incluant les 3 déficits enzymatiques de l'indication AMM de KOLBAM) et avec des maladies peroxysomales, les principaux événements indésirables rapportés avec l'acide cholique dans les études étaient une pyrexie et une diarrhée.

En conclusion, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'assurer que KOLBAM remplisse les objectifs recherchés pour un traitement de la XCT, notamment en termes d'efficacité sur les symptômes neurologiques.

Les données cliniques disponibles dans les 2 autres déficits en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) sont limitées à un seul patient par déficit dans les 2 études cliniques.

09.5 Programme d'études

Dans le contexte de l'AMM « sous circonstances exceptionnelles », le titulaire de l'AMM doit surveiller la sécurité et l'efficacité à long terme des patients traités par KOLBAM inscrits sur un registre de patient, conformément au plan de gestion des risques. Des rapports sur la progression du recrutement dans le registre seront soumis en même temps que les PSUR et les réévaluations annuelles.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Xanthomatose cérébrotendineuse

L'acide chénodésoxycholique (ACDC) est un traitement substitutif de 1^{ère} intention de la xanthomatose cérébrotendineuse³¹ Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent aussi être utilisés, seuls ou en association avec l'ACDC.

Place de KOLBAM

L'absence de données cliniques pertinentes ne permet pas de positionner KOLBAM dans la stratégie thérapeutique de l'anomalie congénitale de la synthèse des acides biliaires primaires due à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT).

010.2 Déficit en AMACR

L'absence de données cliniques pertinentes ne permet pas de positionner KOLBAM dans la stratégie thérapeutique de l'anomalie congénitale de la synthèse des acides biliaires primaires due à un déficit en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR).

010.3 Déficit en CYP7A1

L'absence de données cliniques pertinentes ne permet pas de positionner KOLBAM dans la stratégie thérapeutique de l'anomalie congénitale de la synthèse des acides biliaires primaires due à un déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1).

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Xanthomatose cérébrotendineuse

► La xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), liée à une carence en stérol 27-hydroxylase est une maladie dégénérative caractérisée notamment par un syndrome ressemblant à celui d'une sclérose latérale amyotrophique, avec démence, xanthélasmas et xanthomes dans les tendons et les tissus nerveux. Le dommage neurologique est dû à l'accumulation de cholestanol et de cholestérol dans le tissu nerveux. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 50 à 60 ans, mais des décès en bas âge ont aussi été rapportés.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de KOLBAM est mal établi dans cette indication.

► Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse.

► KOLBAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la xanthomatose cérébrotendineuse.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité et de la rareté de la pathologie,
- l'absence de démonstration d'une réponse au besoin médical identifié, en termes d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins (absence de donnée sur le retard des complications liées à la maladie avec ce médicament),

KOLBAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

11.1.2 Déficit en AMACR

► Le déficit en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) chez les adultes est à l'origine de troubles neurologiques variables. Chez le nourrisson et les enfants, ce déficit se manifeste par une cholestase hépatique et des carences sévères en lipides et en vitamines liposolubles.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de KOLBAM est mal établi dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

► KOLBAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'anomalie congénitale de la synthèse des acides biliaires primaires due à un déficit en AMACR.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité et de la rareté de la pathologie,
- l'absence de démonstration d'une réponse au besoin médical identifié, en termes d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins (absence de donnée sur le retard des complications liées à la maladie avec ce médicament),

KOLBAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

11.1.3 Déficit en CYP7A1

- ▶ Le déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) est une pathologie rarissime à l'origine d'une hypercholestérolémie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de KOLBAM est mal établi dans cette indication.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.
- ▶ KOLBAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'anomalie congénitale de la synthèse des acides biliaires primaires due à un déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1).

- ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité et de la rareté de la pathologie,
 - l'absence de démonstration d'une réponse au besoin médical identifié, en termes d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
 - l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins (absence de donnée sur le retard des complications liées à la maladie avec ce médicament),
- KOLBAM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KOLBAM chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes dans le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les déficits en :

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en :

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

et aux posologies de l'AMM.