

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VEDROP (tocofersolan), vitamine E *per os*

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement des cholestases chroniques congénitales ou héréditaires par rapport à la vitamine E NEPALM administrée par voie intramusculaire

L'essentiel

- ▶ Le tocofersolan est de la vitamine E buvable. Il 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.
- ▶ Il s'agit de la seule forme orale disponible dans cette indication. Toutefois, les données d'efficacité disponibles sont très limitées.

Stratégie thérapeutique

- La cholestase chronique, congénitale ou héréditaire, est une affection très rare. Elle entraîne une carence en vitamine E responsable de déficits neurologiques. Ces déficits sont réversibles si la concentration sérique en vitamine E est rétablie dès les premières années de vie. L'objectif du traitement par vitamine E est de prévenir les troubles neurologiques.
 - La durée du traitement dépend de la durée de la cholestase chronique. Le patient est suivi régulièrement en milieu hospitalier pour s'assurer de la stabilisation de son régime nutritionnel et de la supplémentation vitaminique, dans l'attente d'une intervention chirurgicale correctrice (intervention de Kasaï) et/ou d'une greffe hépatique.
 - En attendant l'intervention chirurgicale ou en cas d'échec de celle-ci, une supplémentation en vitamines liposolubles, notamment en vitamine E, est impérative jusqu'à la greffe hépatique. Une fois l'intervention chirurgicale correctrice réalisée, le traitement par la vitamine E n'a plus de raison d'être, car le flux biliaire rétabli restaure l'absorption des vitamines liposolubles.
- Actuellement, cette supplémentation se fait par injection intramusculaire profonde de vitamine E tous les 15 jours. Cette injection est très douloureuse et peut être associée à des effets indésirables graves, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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. La dose de VEDROP doit être ajustée en fonction du taux plasmatique de vitamine E, qui doit être surveillé chaque mois pendant les premiers mois de traitement, puis à intervalles réguliers.

Données cliniques

Une étude de comparaison « avant *versus* après traitement » a évalué le tocofersolan (25 UI/kg/j) administré pendant $2,3 \pm 0,2$ ans chez 64 patients, âgés de 6 mois à 20 ans, atteints de cholestase, n'ayant pas répondu à la vitamine E orale ou IM. Des doutes existent quant à la similitude entre les formulations de tocofersolan administrées dans cette étude et VEDROP.

- Le tocofersolan a permis la normalisation de la concentration sérique de vitamine E chez tous les patients. L'un état neurologique a été stable ou amélioré chez environ 50 des 60 patients dont le suivi est disponible.
- Le niveau de preuve du bénéfice apporté au patient est difficilement appréciable au vu de la méthodologie discutable de l'étude. Cependant, l'intérêt de la vitamine E est établi de longue date.
- Le tocofersolan est bien toléré en dehors d'une diarrhée fréquente.
- Cependant, les polyéthylène-glycols permettant l'absorption digestive du tocofersolan étant potentiellement néphrotoxiques, VEDROP doit être administré avec précaution et sous stricte surveillance chez l'enfant déshydraté ou insuffisant rénal.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie ou en pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

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

