

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DELURSAN (acide ursodésoxycholique), acide biliaire



Intérêt clinique important dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant de > 6 ans mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de cette maladie dans cette population.

L'essentiel

- DELURSAN a l'AMM dans le traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.
- Les données cliniques disponibles confirment son effet uniquement sur la baisse des transaminases hépatiques.
- Malgré l'absence de donnée cliniquement pertinente sur l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique, notamment au long cours, son utilisation bénéficie d'un recul d'utilisation important et d'une tolérance acceptable.

Indications préexistantes*

DELURSAN a déjà l'AMM dans différents types de cholestase et de lithiase (pour plus de précisions, cf. RCP).

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la mucoviscidose est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, PULMOZYME (dornase alfa) ou BRONCHITOL (mannitol) inhalé, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

L'atteinte hépatique est une complication précoce présente chez un quart des patients atteints de mucoviscidose et responsable d'un tiers des décès. Le seul traitement disponible est l'AUDC : il est le traitement de référence à instaurer dès le diagnostic d'une atteinte hépatobiliaire chez ces patients (sans restriction d'âge).

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu de l'important recul d'utilisation et malgré l'absence de donnée clinique de haut niveau de preuve, DELURSAN et les autres médicaments à base d'acide ursodésoxycholique (AUDC) sont des traitements de 1^{ère} intention à instaurer dès le diagnostic de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. Ce traitement est poursuivi à vie. Le traitement de dernier recours reste la transplantation hépatique.

Données cliniques

- Une étude ancienne, non publiée, de phase II, prospective, versus placebo, randomisée, en double aveugle, en cross over (un an de chaque traitement), a évalué l'effet de l'AUDC sur les modifications histologiques chez 21

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

enfants avec une atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. A l'inclusion, une différence significative en termes d'histologie était constatée entre les patients.

A la fin de l'étude, une détérioration de la stéatose et de la fibrose portale a été relevée chez les patients traités plus tardivement par AUDC (groupe A, n=8) comparé à ceux du groupe B (n=10) traités plus précocement. Une amélioration significative des transaminases a été observée sous traitement par AUDC dans les 2 groupes. Cette étude n'a pas permis d'évaluer l'effet de l'AUDC sur l'histologie hépatique. L'AUDC permettrait de stabiliser une cholangite, une fibrose portale ou une stéatose si l'instauration du traitement est réalisée assez précocement dans l'évolution de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. Cependant, il n'a aucun effet sur la progression de la cirrhose une fois établie.

- La transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est que partiellement assurée dans la mesure où dans l'étude, un fort pourcentage de patients avait une atteinte hépatique avancée à l'inclusion alors qu'en pratique courante, il est recommandé d'instaurer l'AUDC le plus précocement possible, dès le diagnostic de l'atteinte hépatobiliaire associée à la mucoviscidose, et donc probablement chez des patients ayant une atteinte hépatobiliaire peu avancée.
- Le profil de tolérance connu de ce médicament est similaire à celui observé dans les autres indications.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DELURSAN est important.
- DELURSAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans qui comprend déjà les spécialités URSOLVAN et CHOLURSO à base d'acide ursodésoxycholique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mai 2018 (CT-16545_16546)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »