

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
22 septembre 2020

*Faisant suite à l’examen du 08 septembre 2020, la CNEDiMTS a adopté l’avis
le 22 septembre 2020*

CONCLUSIONS

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales
spéciales pour nutrition orale

Demandeur : Alveolus Biomedical B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : Callion Pharma (Etats-Unis)

DEKAS ESSENTIAL liquide, Flacon de 60 ml

Indications retenues :	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 18 ans.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	L’association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM
Amélioration du SA :	Niveau V (absence d’amélioration)
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<i>Données non spécifiques, portant sur le TPGS (principe actif de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE) :</i> - 1 étude observationnelle prospective sur 22 patients âgés en moyenne de 7 ans [7 mois ; 19 ans] et suivis 10,3 mois [2 ; 19], - 1 étude observationnelle prospective sur 64 patients âgés en moyenne de 6,4±0,8 ans [0,5 ; 20] et suivis 2,3 ans ± 0,2 [2 mois ; 7 ans]. <i>Données spécifiques :</i> - Aucune étude clinique n'est disponible, - Un argumentaire d'équivalence est fourni par le demandeur pour la composition en vitamines A, D, E et K avec l'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : La prescription initiale et le renouvellement sont limités aux médecins spécialisés dans la prise en charge de patients atteints de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire et exerçant dans les centres de référence et de compétence. 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. <i>Contre-indications :</i> Ne pas utiliser chez le nouveau-né prématuré. <i>Précautions d'emploi :</i> Les polyéthylènes-glycols étant potentiellement néphrotoxiques, DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE doit être administré avec précaution et sous stricte surveillance chez l'enfant déshydraté ou insuffisant rénal.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE est de l'ordre de 300 nouveau-nés par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon de 60 ml, avec pipette graduée d'un ml et fermeture sécurisée pour les enfants.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : besoins nutritionnels en cas de maladie cholestatique du foie.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

L'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Aucun produit de ce type n'est inscrit sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Pour information : note relative à la qualification de ce type de produits

Un autre produit à base de tocofersolan ou TPGS (composant de DEKAS) a le statut de médicament : il s'agit de VEDROP, commercialisé depuis 2009¹. La réglementation² européenne a notifié en 2009 que le tocofersolan, ou TPGS était une substance pouvant être ajoutée dans un but nutritionnel spécifique aux DADFMS, en tant que vitamine E.

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE a fait l'objet d'une déclaration de commercialisation auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en dates du 04 février 2017 et du 16 février 2018.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 08 septembre 2010 relatif à VEDROP 50 mg/ml, solution buvable. HAS 2010. www.has-sante.fr

² RÈGLEMENT (CE) N° 953/2009 DE LA COMMISSION du 13 octobre 2009 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:32009R0953> [consulté le 10/09/2020]

Ce produit est conforme au Règlement (UE) n°609/2013 du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, entré en vigueur le 20 juillet 2016.

03.2. DESCRIPTION

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE est une DADFMS au goût neutre, administrée par voie orale (avec ou sans liquide associé) et destinée aux nourrissons et enfants.

Cette spécialité est composée de quatre vitamines liposolubles : vitamines A, D, E et K.

Sa composition en principes actifs est la suivante :

- Vitamine E : TPGS,
- Pro-vitamine A : Bêta-carotène,
- Vitamine A : Palmitate de rétinyle,
- Vitamine D3 : Cholécalférol,
- Vitamine K1 : Phytomenadione.

Le tocofersolan, ou TPGS, est une source **synthétique et hydrosoluble** de vitamine E, dont la forme naturelle est liposoluble. Le polyéthylène glycol contenu dans DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE est également un agent solubilisant qui permet son absorption par l'intestin.

Composition
Eau, D-alpha-tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (TPGS), bêta-carotène , acidifiant (acide ascorbique), cholécalférol , phytoménadione , arômes naturels et artificiels, conservateurs (sorbate de potassium, benzoate de sodium), palmitate de rétinyle , antioxydant (extrait riche en tocophérols), édulcorant (sucralose)

Informations nutritionnelles

		1 ml	100 ml
Energie	Kj / kcal	8 / 2	800 / 200
Matières grasses	g	0,07	7,2
Acides gras saturés	g	0	0
Glucides	g	0,13	13
Sucres	g	0	0
Protéines	g	0	0
Sel	g	0	0
Vitamine E (TPGS)	mg (UI)	50 (75)	5 000 (7 500)
Vitamine A	µg RE (UI)	250 (833)	25 000 (83 333)
Bêta-carotène	µg RE (UI)	1 000 (1 666)	100 000 (166 666)
Vitamine D3	µg (UI)	50 (2 000)	5 000 (200 000)
Vitamine K	µg	2 000	200 000

UI : unité internationale

Durée de conservation : 24 mois.

Après ouverture, conserver à température ambiante et consommer sous 60 jours.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Par la structure hydrophile du TPGS contenu dans le produit DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, ce dernier a pour objectif de permettre ou de faciliter la normalisation des niveaux de vitamines E, D, A et K chez les patients atteints de maladie cholestatique du foie et dont la capacité d'absorption des vitamines liposolubles est réduite.

En plus de constituer une source de vitamine E absorbable, le TPGS agirait comme activateur d'absorption pour les autres vitamines liposolubles (A, D et K). Il a pour objectif, par la formation de micelles, de les rendre hydrosolubles et d'en faciliter l'absorption par voie intestinale.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Le dossier médico-technique s'appuie sur 2 publications de Sokol *et al.*^{3,4} non spécifiques du produit faisant l'objet de la demande.

Une série de cas non spécifique, Argao *et al.*⁵ (1992), n'est pas retenue en raison de son faible niveau de preuve (caractère rétrospectif et faible effectif, notamment).

Etude Sokol *et al.* 1987³

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, bicentrique (Etats-Unis), avec recueil prospectif des données. Elle vise à étudier l'utilisation du TPGS (tocofersolan) dans le traitement des carences en vitamine E chez l'enfant atteint de cholestase chronique néonatale, d'étiologies diverses. Les critères d'inclusion portent sur des patients n'ayant pas répondu à une supplémentation par formulation orale liposoluble (dl- α -tocophérol, apport de 70 à 212 UI/kg/jour) ou par traitement intramusculaire (IM) de vitamine E.

Le protocole prévoit un traitement par TPGS avec posologie journalière de 50 UI/kg (n=3)⁶ ou 25 UI/kg, puis ajustement en cours d'étude (n= 8 au total) pour respecter des concentrations sériques normales.

Les critères de jugement de l'étude sont les suivants :

³ Sokol RJ, Heubi JE, Butler-Simon N, McClung HJ, Lilly JR, Silverman A. Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate. *Gastroenterology*. 1987 Nov;93(5):975-85

⁴ Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, Heubi JE, Sinatra FR, Suchy FJ, Heyman MB, Perrault J, Rothbaum RJ, Levy J, et al. Multicenter trial of d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1993 Jun;104(6):1727-35

⁵ Argao EA, Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. d-Alpha-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr Res*. 1992 Feb;31(2):146-50

⁶ Dose de 50UI/kg/jour revue à la baisse (25 UI/kg/jour) après augmentation des concentrations sériques de vitamine E supérieures à la normale chez les 3 premiers patients (diminution pour les patients suivants)

- l'absorption intestinale du TPGS, mesurée au moyen du test OVETT⁷,
- son efficacité sur la normalisation des taux sériques de vitamine E,
- sa sécurité.

Vingt-deux (22) patients âgés en moyenne de 7 ans [7 mois ; 19 ans] ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 10 ont reçu préalablement des injections IM de vitamine E. Une supplémentation en vitamines A, D₂, et K, notamment, a été administrée en parallèle durant l'étude à la plupart des patients inclus (effectif non renseigné). Les valeurs chiffrées de la concentration sérique en vitamine E à l'inclusion ne sont pas renseignées.

La dose journalière de TPGS administrée est comprise entre 10 et 25 UI/kg. La durée moyenne du traitement par TPGS est de 10,3 mois [2 ;19].

Les résultats relatifs à l'absorption intestinale du TPGS rapportent une augmentation des concentrations sériques en TPGS chez 18/19 patients (moyenne de la différence maximale observée : + 4,7µg/ml [0 ; +10,4]).

Concernant l'effet du traitement oral par TPGS, les données rapportent une normalisation en 2 à 4 semaines des concentrations sériques de vitamine E (moyenne : 14,2 µg/ml [6,7-26,4]) chez l'ensemble des patients analysés (20/22).

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le paragraphe 4.1.1.3.1. *Evénements indésirables des essais cliniques.*

D'un point de vue méthodologique, cette étude, ancienne (1987), est construite sur la base d'une comparaison « avant-après traitement ». Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Elle est menée sur un faible effectif (22 patients au maximum selon les critères) et ne renseigne pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. La population d'étude est par ailleurs hétérogène avec près de la moitié des patients (10/22) qui ont reçu de la vitamine E par injection intra-musculaire préalablement à l'administration par voie orale, les autres l'ayant reçue uniquement par voie orale. Les résultats font apparaître des données manquantes, non prises en compte dans l'analyse. De plus, le TPGS utilisé dans cette étude consiste en une préparation hospitalière, dont la formulation peut être différente de celle des produits de la gamme DEKAS. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec réserve.

Etude Sokol et al. 1993⁴

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, multicentrique (8 centres aux Etats-Unis), avec recueil prospectif des données. Elle a été menée entre 1985 et 1991. Elle vise à déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme du TPGS (tocoferolan) dans le traitement des carences en vitamine E chez l'enfant atteint de cholestase chronique néonatale, d'étiologies diverses.

Les critères d'inclusion portent sur des patients n'ayant pas répondu à une supplémentation par formulation orale liposoluble (dl- α -tocophérol, apport de 70 à 212 UI/kg/jour) ou par traitement intramusculaire (IM) de vitamine E.

Le protocole prévoit un traitement par TPGS avec posologie journalière de 25 UI/kg, revue à la baisse (20,6±1,1 UI/kg/jour) en cours d'étude pour respecter des concentrations sériques normales.

Les critères de jugement de l'étude sont les suivants :

- la variation de la concentration sérique de vitamine E,

⁷ OVETT (Oral Vitamin E Tolerance Test) : test validé permettant de mesurer les concentrations sériques en vitamine E en réponse à un bolus oral de TPGS, à raison de 100 UI/kg (dose maximale de 2 000 UI, mesures réalisées à 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48 et 72 heures après administration)

- l'évaluation neurologique des patients, mesurée à l'aide d'un score neurologique⁸ entre le début et la fin du traitement.

Les principaux résultats rapportent que 64 patients âgés en moyenne de 6,4±0,8 ans [0,5 ; 20] ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 60 ont été analysés. En amont de l'étude, 49 patients ont déjà reçu de la vitamine E par voie orale et 11 par injection IM (4 pendant moins d'un an et 7 pendant plus de 20 mois).

Une supplémentation orale en vitamines a été administrée en parallèle durant l'étude :

- Vitamine D (n= 3 patients),
- Vitamine K (n=47 patients),
- Vitamine A (n=17 patients),
- Multivitamines (n=30 patients).

A la fin de l'étude, la dose de TPGS administrée était de 20,6 ± 1,1 UI/kg/j. La durée moyenne de traitement était de 2,3 ± 0,2 ans [2 mois ; 7 ans].

Les données concernant le dosage du TPGS sont décrites dans le tableau suivant ; elles rapportent une augmentation de la concentration sérique de vitamine E après 6 mois de traitement :

Critère de jugement (60/64)*	A l'inclusion	A 6 mois	p-value
Concentration sérique de vitamine E	3,9 ± 0,5 µmol/L	27,6 ± 1,9 µmol/L	<0,05

*Données manquantes pour 4 patients en raison d'une mauvaise observance, un déménagement, une transplantation hépatique ou un décès

Les valeurs normales de concentration sérique de Vitamine E sont comprises entre 11,1 et 46,4 µmol/L. Ces valeurs cibles ont été atteintes par l'ensemble des patients après 1 mois de traitement.

Les données concernant le score neurologique sont décrites dans le tableau suivant :

Critère de jugement (n=54/64)**	A l'inclusion	A 6 mois	p-value
Score neurologique	4,8± 0,7	4,0 ± 0,7	<0,001

Données manquantes pour 6 patients supplémentaires dont 4 en raison d'une transplantation hépatique et 2 pour cause de décès

Il a été observé une stabilisation de ce score chez 27 patients⁹, une amélioration chez 25 patients et une aggravation chez 2 patients.

Les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le paragraphe 4.1.1.3.1. *Evénements indésirables des essais cliniques.*

D'un point de vue méthodologique, cette étude, également ancienne (1993), est construite sur la base d'une comparaison « avant-après traitement ». Il s'agit d'une étude descriptive. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Elle est menée sur un faible effectif (60 patients analysés), s'expliquant par l'épidémiologie de la pathologie et ne renseigne pas de calcul du

⁸ Score neurologique utilisé par les auteurs dans une étude précédente. Il est coté de 0 (normal) à 3 ou plus (sévère) et évalue 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 est définie par une augmentation ou une diminution d'1 point ou plus.

⁹ 15 enfants de moins de 4 ans n'avaient aucun trouble neurologique à l'inclusion et sont restés asymptomatiques après traitement par TPGS

nombre de sujets nécessaires. De plus, les résultats font apparaître des données manquantes, non prises en compte dans l'analyse. Cette étude met en évidence une augmentation du taux sérique de vitamine E. Concernant le score neurologique, le score moyen calculé sur un effectif de 54/64 patients (84,4%) diminue à 6 mois : il est stabilisé ou amélioré pour la très grande majorité des patients pris en compte dans l'analyse (n=52) et est aggravé chez 2 patients. A noter, le TPGS administré dans l'étude consiste en une préparation hospitalière entre 1985 et 1989, puis une formulation pharmaceutique à partir de 1989, ce qui peut entraîner des doutes quant à l'extrapolation des données de ces diverses formulations par rapport à celles faisant l'objet de la demande. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec réserve.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique du produit DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE n'est fournie dans l'indication revendiquée.

Le demandeur revendique un effet thérapeutique de ce produit identique à celui de la spécialité VEDROP, contenant également du TPGS et actuellement remboursé. Les 2 formulations contiennent en effet 75 UI/ml de tocofersolan.

A titre indicatif, la liste des excipients présents dans le VEDROP est la suivante :

- Sorbate de potassium ;
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) ;
- Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) ;
- Glycérol ;
- Phosphate disodique dodécahydraté ;
- Acide chlorhydrique concentré ;
- Eau purifiée.

Cette spécialité a fait l'objet d'une évaluation¹⁰ par la Commission de la Transparence (CT) en 2010. Elle est administrée par voie orale et indiquée 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.

La CT a octroyé un avis favorable au remboursement sur la base de l'étude non spécifique Sokol *et al*⁴, portant sur le TPGS, principe actif présent dans VEDROP (étude commune au dossier DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE).

Le tableau suivant, réalisé par le demandeur, présente la composition comparative de la spécialité DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE avec l'association de Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM, notamment en fonction des apports quotidiens recommandés par le CRAVB¹¹ (Centre de recherche sur l'atrésie des voies biliaires) :

Vitamines	DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE	Comparateurs	Doses recommandées (protocole du CRAVB)
Vitamine A	• Bêta-carotène et rétinol palmitate • 2.499 UI/ml	Vitamine A Provepharm (Rétinol palmitate), • Solution injectable IM • Ampoule de 2 ml • 100.000 UI/2 ml,	• Intra Musculaire • 1667 UI/j ou 50.000 UI/mois
Vitamine D	• Cholécalficérol ou vit. D₃ • 2.000 UI/ml	Vitamine D₃ B.O.N. (Cholécalficérol) • Solution injectable IM • Ampoule de 1 ml	• Intra Musculaire • 2222 UI/j ou 200.000 UI/3 mois

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 08 septembre 2010 relatif à VEDROP 50 mg/ml, solution buvable. HAS 2010. www.has-sante.fr

¹¹ Protocole d'administration de vitamines ADEK chez l'enfant présentant un ictère cholestatique chronique http://www.atresiedesvoiesbiliaires.com/images/protocoles/Vitamines_ADEK.pdf [consulté le 18/08/2020]

		• 200 000 UI/ml	
Vitamine E	• Tocofersolan ou TPGS • 75 UI/ml	Vedrop (Tocofersolan ou TPGS) • Solution buvable • Flacon de 60 ml • 75 UI/ml	• Voie Orale • 26,3 UI par kg/jour
Vitamine K	• Phytoménadione ou vit. K₁ • 2 mg/ml	Vitamine K₁ Cheplapharm (Phytoménadione) • Sol injectable ou buvable • Ampoule de 1 ml • 10 mg/ml	• Rotation voie Intra Musculaire et Orale • IM :0,7 mg/j ou 10mg /15j en alternance avec • 1,3 mg (oral)/j ou 20 mg/15j

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les 2 études disponibles.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE est commercialisé aux Etats-Unis depuis 2016. Il a été introduit en France en 2018. Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent, entre 2017 et 2019¹², aucun cas de nutrivigilance pour le produit DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE.

La demande vise une utilisation en cas de maladie cholestatique du foie, quelle qu'en soit l'étiologie et l'âge du patient. Aucune donnée spécifique de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE ou portant sur l'administration concomitante du TPGS et des vitamines A, D et K per os n'a été fournie. Les données disponibles portent sur 2 études historiques relatives au TPGS (tocofersolan), principe actif commun aux spécialités VEDROP et DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE.

Ces études ont été réalisées en grande majorité chez l'enfant. Elles rapportent une normalisation des concentrations sériques en vitamine E après un mois de traitement et un état neurologique stabilisé ou amélioré pour la plupart des patients (étude Sokol et al, 1993).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement est de rétablir les taux sériques de vitamines liposolubles dans les valeurs normales.

En particulier pour la vitamine E, le but est de limiter l'apparition de lésions tissulaires dues à une carence, notamment au niveau du tissu nerveux et la survenue de troubles neurologiques.

Il est clairement établi que les déficits neurologiques chez les patients atteints de cholestase sont directement corrélés au déficit en vitamine E. Ces déficits sont réversibles si la concentration sérique en vitamine E est normalisée 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

¹² Au 1^{er} novembre 2019

dans l'attente d'une intervention de Kasaï¹³ et/ou d'une greffe hépatique (traitement chirurgical séquentiel). Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la précocité de traitement chirurgical (< 45 jours).

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.¹¹¹⁴ La supplémentation en vitamine E peut se faire par injection intramusculaire profonde. 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.

Les formulations orales disponibles constituent une alternative non douloureuse aux injections bi-mensuelles intra-musculaires de vitamine E pour le traitement de la carence en vitamine E due à une malabsorption digestive dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique. VEDROP est la seule formulation orale remboursée dans cette indication.

Concernant le produit DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, l'objectif de cette formulation est de normaliser les taux de vitamines A, D et K en plus de ceux de la vitamine E. Le demandeur positionne ce produit comme le seul disponible qui contienne les 4 vitamines liposolubles sous forme absorbable et adaptée aux doses recommandées. Il est à envisager en alternative à la combinaison des spécialités (orale pour la vitamine E) et injectables (vitamines A, D et K).

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

Au vu des données disponibles sur le TPGS et de la formulation de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, la Commission estime que cette solution de vitamine E buvable, associée aux vitamines A, D et K, a la même place dans la stratégie thérapeutique que l'ensemble des vitamines liposolubles A, D, E et K.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, malgré l'absence de données spécifiques de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, la demande s'appuie sur des données montrant l'intérêt d'un de ses principes actifs, le TPGS, dans le traitement symptomatique des cholestases hépatiques chez l'enfant.

Dans ces situations cliniques, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à cette nouvelle spécialité buvable de vitamines liposolubles également à base de TPGS, qui permet d'éviter les injections intra-musculaires douloureuses et répétées chez les nourrissons et enfants concernés.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La cholestase chronique congénitale ou héréditaire est une maladie rare, sévère, qui atteint en majorité les nourrissons et les enfants. Elle peut entraîner un handicap neurologique

¹³ Intervention de Kasaï : Traitement chirurgical consistant en une dérivation bilio-digestive : les voies biliaires obstruées sont enlevées et une boucle d'intestin est raccordée au foie afin de permettre un écoulement de bile du foie vers l'intestin. Si l'intervention est un succès, les selles se recolorent (couleur jaune d'or, ocre ou verte), la jaunisse disparaît et le taux de bilirubine dans le sang redevient normal. En cas d'échec, une transplantation hépatique est réalisée ultérieurement.

¹⁴ Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnel J, Quiros-Tejeira R, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: October 2019 - Volume 69 - Issue 4 - p 498-511

irréversible. Elle peut être consécutive à des maladies hépatiques, des voies biliaires ou plus rarement extra-hépatiques.

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, notamment de 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.

Outre les troubles neurologiques causés par un déficit en vitamine E, un déficit en vitamines liposolubles A, D et K entraîne également une morbidité importante :

- ✓ Carence en vitamine A (rétinol) : atteintes oculaires sévères pouvant conduire à la cécité ;
- ✓ Carence en vitamine K : troubles de l'hémostase et causer une maladie hémorragique chez le nouveau-né, caractérisée par des saignements digestifs, du cordon, et parfois intracrâniens ;
- ✓ Carence en vitamine D : troubles du métabolisme phosphocalcique (ostéoporose, ostéomalacie, rachitisme).

La cholestase hépatique est une affection grave, notamment chez le nourrisson où elle peut évoluer en cirrhose et engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques sur la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale sont rares. On estime l'incidence des cholestases du nouveau-né à 1/2 500 naissances¹⁵. En Amérique du Nord et en Europe, environ 40 % des cas de cholestase chez les nouveau-nés sont causés par une atrésie des voies biliaires.

Celle-ci est estimée à environ 1/20 000 naissances en Europe¹⁶ et représente 50% des indications de transplantation hépatique pédiatrique. Des études¹⁷ récentes suggèrent qu'elle trouve son origine au cours du développement embryologique plutôt que d'une cause postnatale acquise.

04.2.3. IMPACT

DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE répond à un besoin déjà couvert par la spécialité VEDROP et les autres vitamines A, D et K disponibles sous formes injectables mais il permet d'élargir l'arsenal disponible pour l'administration de vitamines liposolubles par voie orale, s'affranchissant des formes injectables.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Malgré le défaut de données spécifiques disponibles, compte tenu de la gravité de la cholestase hépatique, de ses conséquences potentielles sur la population pédiatrique

¹⁵ Saul J. Karpen. Pediatric Cholestasis: epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. ClinCal liver Disease, vol 15, no 3, March 2020

¹⁶ Portail des maladies rares et des médicaments orphelins : ORPHANET. Atrésie des voies biliaires. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8781&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=atresie-voies-biliaires&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)%20concern%E9es=Atresie-des-voies-biliaires&title=Atresie-des-voies-biliai](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8781&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=atresie-voies-biliaires&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)%20concern%E9es=Atresie-des-voies-biliaires&title=Atresie-des-voies-biliai) [consulté le 10/09/2020]

¹⁷ Jorge A Bezerra, Rebecca G Wells, Cara L Mack,, Jay H Hoofnagle, Ronald J Sokol. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century. Hepatology 2018 Sep;68(3):1163-1173

visée, et au vu de la forme orale proposée permettant de s'affranchir d'un protocole de soins invasif en particulier chez le nourrisson, la Commission considère que DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes : 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 18 ans.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prescription initiale et le renouvellement sont limités aux médecins spécialisés dans la prise en charge de patients atteints de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire et exerçant dans les centres de référence et de compétence.

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.

Contre-indications :

Ne pas utiliser chez le nouveau-né prématuré.

Précautions d'emploi :

Les polyéthylènes-glycols étant potentiellement néphrotoxiques, DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE doit être administré avec précaution et sous stricte surveillance chez l'enfant déshydraté ou insuffisant rénal.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

L'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE avec les autres solutions buvable (VEDROP) et injectables (Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N et Vitamine K1 CHEPLAPHARM).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à l'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

L'incidence des cholestases néonatales est estimée à 1/2 500 naissances¹⁵. Sur la base de 753 000 naissances en France en 2019¹⁸, il y aurait environ 300 nouveau-nés par an atteints de cholestase chronique.

L'atrésie des voies biliaires représente à elle seule la majorité des cas de cholestase hépatique¹⁶. En considérant un succès des traitements chirurgicaux (80 % des enfants opérés d'atrésie des voies biliaires avant l'âge de 45 jours sont en vie sans ictère à l'âge de 3 ans¹⁹), on estime que la population cible représente seulement le nombre de nouveaux cas par an.

La population cible de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE est de l'ordre de 300 nouveau-nés par an.

¹⁸ Bilan démographique 2019. Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618>

¹⁹ Dépistage de l'atrésie des voies biliaires et couleur des selles : Méthode de l'échelle colorimétrique. Emmanuel Jacquemin. Document non daté. <http://www.atresiedesvoiesbilaires.com/images/protocoles/documents/AVB1.pdf> [consulté le 15/09/2020]