

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mars 2013

URSOLVAN 200 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 323 407 5-0)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

DCI	Acide ursodésoxycholique
Code ATC (2010)	A05AA02 (thérapeutique hépatique et biliaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<u>« Lithiase biliaire cholestérolique</u> Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. <u>Hépatopathies cholestatiques chroniques</u> En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : 07/05/1980
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A05	Thérapeutique hépatique et biliaire
	A05A	Thérapeutique biliaire
	A05AA	Acides biliaires
	A05AA02	Acide ursodésoxycholique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29/04/2009)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Lithiase biliaire cholestérolique

Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.

Hépatopathies cholestatiques chroniques

En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas mené de nouvelle étude depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence.

4.1.1 Lithiases biliaires cholestéroliques

Aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'efficacité ou la tolérance de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des lithiases biliaires cholestéroliques n'a été publiée dans la littérature scientifique au cours des 5 dernières années.

4.1.2 Hépatopathies cholestatiques chroniques

- **Cirrhose biliaire primitive**

Une méta-analyse évaluant l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans le cadre des cirrhoses biliaires primitives a été réalisée en 2008¹ (cf. tableau 1).

¹ Gong Y, Huang ZB, Christensen E et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 ;16;(3):CD000551

Tableau 1 : Résumé de la méta-analyse de Gong *et al.*

Méthodologie	Principaux résultats
<u>Objectif</u> : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acide ursodésoxycholique chez des patients ayant une cirrhose biliaire primitive. <u>Traitement</u> : Le groupe témoin recevait un placebo dans 15 études et aucun traitement dans 1 étude. La posologie quotidienne de l'acide ursodésoxycholique était le plus souvent comprise entre 10 et 16 mg/kg/j (12 études). <u>Critères de jugement</u> : d'efficacité - taux de mortalité, - taux de mortalité ou de transplantation hépatique, - taux de transplantation hépatique, - évolution des symptômes (prurit, fatigue, ictère...), de tolérance - fréquence des événements indésirables	<u>Efficacité</u> : Les 16 études contrôlées randomisées incluaient 1 447 patients. ➤ Taux de mortalité (14 études) Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant le taux de mortalité (14 études, 1 391 patients, RR=0,97, IC95 [0,67 ; 1,42]). ➤ Taux de mortalité ou de transplantation hépatique (15 études) Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant le taux de mortalité ou de transplantation hépatique (15 études, 1 419 patients, RR=0,92, IC95 [0,71 ; 1,21]). ➤ Taux de transplantation hépatique (14 études) Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant le taux de transplantation hépatique (14 études, 1 391 patients, RR=0,82, IC95 [0,53 ; 1,26]). ➤ Evolution des symptômes - De façon générale, les symptômes n'étaient pas significativement améliorés par l'acide ursodésoxycholique par rapport au placebo : - o fréquence des prurits (5 études, 438 patients, RR=0,97, IC95 [0,78 ; 1,19]) et score de prurit (3 études, 271 patients, différence moyenne = -0,21, IC95 [-0,45 ; 0,03]), - o fatigue (3 études, 373 patients, RR=0,90, IC95 [0,76 ; 1,06]) - o pression portale (1 étude, 30 patients, différence moyenne=0,80 mmHg, IC95 [-2,18 ; 3,78]), - o développement de varices (3 études, 318 patients, RR=0,59, IC95 [0,29 ; 1,17]), - o varices hémorragiques (4 études, 451 patients, RR=0,55, IC95 [0,213 ; 1,41]), - o encéphalopathie hépatique (2 études, 302 patients, RR=0,39, IC95 [0,06 ; 2,56]). Les patients traités par l'acide ursodésoxycholique ont eu moins d'ictère (2 études, 198 patients, RR=0,35, IC95 [0,14 ; 0,90]) et d'ascite (4 études, 500 patients, RR=0,42, IC95 [0,19 ; 0,93]). <u>Tolérance</u> L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique ne conduisait pas à une fréquence significativement plus élevée des événements indésirables graves (10 études, 990 patients, RR=3,00, IC₉₅ [0,13 ; 71,70]). En revanche, les événements indésirables non graves étaient significativement plus fréquents avec l'acide ursodésoxycholique (11 études, 1 149 patients, RR=1,32, IC₉₅ [1,05 ; 1,65]).

• Cholangite sclérosante primitive

Une méta-analyse évaluant l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans le cadre des cholangites sclérosantes primitives a été réalisée en 2011² (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Résumé de la méta-analyse de Poropat *et al.*

Méthodologie	Principaux résultats
Objectif évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acide ursodésoxycholique chez des patients présentant une cholangite sclérosante primitive. Traitement : Le groupe témoin recevait un placebo dans 7 études et aucun traitement dans 1 étude. La posologie quotidienne en mg/kg/j de l'acide ursodésoxycholique était variable : - 1 étude à moins de 10 (environ 8,7), - 2 études entre 10 et 12, - 2 études entre 13 et 15, - 2 études entre 17 et 23, - 1 étude entre 28 et 30. Critères de jugement : d'efficacité - taux de mortalité toutes causes confondues, - taux d'échec du traitement, - évolution des symptômes cliniques, - évolution de la qualité de vie (auto-évaluée). de tolérance - fréquence des événements indésirables	Efficacité Les 8 études contrôlées randomisées incluaient 592 patients. ➤ Taux de mortalité toutes causes confondues (8 études) - Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes (592 patients, RR=1,00, IC₉₅ [0,46 ; 2,20]). ➤ Taux d'échec au traitement (4 études) - Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant le taux d'échec au traitement (4 études, 500 patients, RR=1,22, IC₉₅ [0,91 ; 1,64]). - Il y a eu 66/252 échecs au traitement dans le groupe traité par l'acide ursodésoxycholique (23 transplantations hépatiques, 6 cirrhoses, 23 varices, 3 ascites, 3 encéphalopathies, 3 insuffisances hépatiques, 5 cholangiocarcinomes) et 53/248 dans le groupe témoin (21 transplantations hépatiques, 4 cirrhoses, 12 varices, 8 ascites, aucune encéphalopathie, 2 insuffisances hépatiques, 6 cholangiocarcinomes) ➤ Evolution des symptômes (3 études) - Le nombre de patients ayant une aggravation des symptômes (fatigue et prurit) en fin de traitement n'était pas significativement différent entre les 2 groupes de traitement (3 études, 151 patients, RR=0,66, IC₉₅ [0,20 ; 2,19]) : ➤ Qualité de vie L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique n'a pas eu d'effet significatif sur qualité de vie des patients : - o score physique (1 étude, 219 patients, différence moyenne=-0,80, IC₉₅ [-3,19 ; 1,59]), - o score mental (1 études, 219 patients, différence moyenne=-0,20, IC₉₅ [-2,69 ; 2,29]). ➤ Tolérance - L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique ne conduisait pas à une fréquence significativement plus élevée des événements indésirables par rapport au placebo ou à l'absence de traitement (6 études, 402 patients, RR=1,10, IC₉₅ [0,76 ; 1,60]).

• Traitement des atteintes hépatiques de la mucoviscidose.

Une étude observationnelle non comparative³ a évalué l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez 22 patients présentant une atteinte hépatique de la mucoviscidose. Du fait de son schéma de réalisation, cette étude n'a pas été prise en compte.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

² Poropat G, Giljaca V, Stimac D *et al.* Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 ; 19:CD003626

³ Desmond CP, Wilson J, Bailey M *et al.* The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. Liver Int. 2007 ;27 :1402-8.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2006 au 30/11/2011).
- ▶ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▶ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012) cette spécialité a fait l'objet de 19000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique^{4,5,6}

Lithiases biliaires cholestéroliques :

La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires qui sont pour environ 80 % d'entre eux composés de cholestérol, et pour 20 % pigmentaires. Dans 80 à 90 % des cas, la lithiase biliaire est asymptomatique ; dans ce cas, l'abstention thérapeutique est recommandée.

Lorsque la lithiase biliaire est symptomatique, elle est très souvent associée à des douleurs biliaires intenses (colique hépatique) ; le traitement comporte alors la prescription d'antalgiques et d'antispasmodiques.

Le traitement des formes symptomatiques doit permettre d'évacuer les calculs et d'assurer la liberté de l'écoulement biliaire ; un traitement chirurgical, par laparotomie ou coelioscopie, est recommandé.

La place de l'AUDC dans la prise en charge des lithiases biliaires se limite aux lithiases non calcifiées avec paroi vésiculaire fine chez les patients chez lesquels un acte chirurgical est contre-indiqué.

Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

Selon les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) et de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), un traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en première intention chez les patients avec CBP associée à des anomalies des enzymes hépatiques quelque soit le stade de la maladie (niveau I/A). Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.

Chez les patients non-répondeurs, une association aux corticoïdes ou au méthotrexate peut être envisagée.

Au stade très avancé de la maladie, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

Cholangite sclérosante primitive :

Selon les recommandations de l'EASL, les données disponibles montrent que l'AUDC à la posologie de 15 à 20 mg/kg/jour améliore certains paramètres biologiques hépatiques (niveau I/BI), sans bénéfice prouvé en termes de survie sans transplantation (niveau III/C2).

⁴ European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51:237-267

⁵ Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2009.

⁶ Prise en charge de la lithiase biliaire. SNFGE 2010.

Cholestase chronique de la mucoviscidose :

La conférence de consensus de la HAS 2002⁷ précise que les données actuelles recommandent la prescription précoce de l'AUDC en cas d'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose afin d'améliorer certains paramètres biochimiques (diminution des taux de bilirubine, de phosphatases alcalines, et des transaminases). Selon les recommandations de l'EASL, les données disponibles montrent que l'AUDC à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour améliore certains paramètres biologiques hépatiques, favorise la sécrétion biliaire et l'histologie ; cependant, le bénéfice d'un traitement à long terme n'est à ce jour pas démontré.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Lithiase biliaire cholestérolique

La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires. Elle est caractérisée par des douleurs intenses pouvant être accompagnées de vomissements. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans les lithiases biliaires est moyen.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention qui doit être réservé aux seuls patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres formes d'acide ursodésoxycholique disponibles (DELURSAN 250 mg, et CHOLURSO 250 et 500 mg).

Le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les lithiases vésiculaires symptomatiques et non compliquées, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.

► Cholestases intrahépatiques chroniques

La cirrhose biliaire primitive est une maladie inflammatoire chronique rare, auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques, responsables d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose.

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du CFTR⁸ dans les cholangiocytes.

La cholestase intrahépatique familiale progressive de type III, est une maladie secondaire à des mutations du gène MDR3 qui se caractérise par une hypertension portale, une hépatosplénomégalie, un ictère, un prurit et une élévation des gammaGT.

L'évolution de ces cholestases est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans les cholestases intrahépatiques chroniques est important.

⁷ HAS : conférence de consensus du 18 novembre 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose-observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme.

⁸ Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

URSOLVAN entre dans le cadre d'un traitement à visée curatif, de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres formes d'acide ursodésoxycholique disponibles (DELURSAN et CHOLURSO).

Le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les cholestases intrahépatiques chroniques.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et la durée de traitement.