

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 septembre 2013

DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 comprimés (CIP : 34009 323 416 4 1)

Renouvellement conjoint :

DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 219 312 1 1)

Laboratoire APTALIS PHARMA SAS

DCI	acide ursodésoxycholique
Code ATC (2012)	A05AA02 (acides biliaires)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« – Cirrhose biliaire primitive. – Cholangite sclérosante primitive. – Cholestase chronique de la mucoviscidose. – Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. – Cholestase gravidique symptomatique. – Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis). – Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) : DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé : 13 mars 1980 DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable : 28 novembre 2011 Rectificatifs (modifications de RCP) : DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé : 16 juillet 2012	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2012 A A05 A05A A05AA A05AA02	Voie digestive et métabolisme Thérapeutique hépatique et biliaire Thérapeutique biliaire Acides biliaires Acide ursodésoxycholique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 30 janvier 2009). Par effet de rappel de gamme, examen simultané de la spécialité DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/06/2012 (JO du 21/06/2012).

Dans la mesure où depuis l'AMM attribuée à DELURSAN 250 mg en 1980, l'état des connaissances scientifiques, tant dans le domaine du diagnostic que de la prise en charge clinique des pathologies concernées a beaucoup évolué, l'ANSM (ex-Afssaps) a procédé à une mise à jour de certaines rubriques du RCP dont le paragraphe « indications thérapeutiques ».

Ainsi, les types « d'hépatopathies cholestatiques chroniques » susceptibles d'être traitées par DELURSAN ont été précisées avec la mention des cholestases intrahépatiques familiales de type III et gravidiques.

De même, le libellé des « lithiases biliaires cholestéroliques » a été précisé avec la mention des lithiases biliaires du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis).

L'efficacité et la tolérance de l'acide ursodésoxycholique dans les sept indications de l'AMM a déjà été évaluée par la Commission dans son avis datant du 15 février 2012 dans le cadre de l'inscription de DELURSAN 500 mg, en complément de gamme.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis).
- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie ».

03.2 Posologie

« Voie orale

Cholestase

Cirrhose biliaire primitive : 13 à 15 mg/kg/jour.

Cholangite sclérosante primitive : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.

Cholestase chronique de la mucoviscidose : 20 à 30 mg/kg/jour

Cholestase génétique : 20 à 30 mg/kg/jour

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (voir section 4.4 mises en garde spéciales du RCP).

Cholestase gravidique symptomatique : 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises matin et soir, au moment des repas.

Lithiase biliaire cholestérolique

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/jour en fonction du poids du patient.

Il est recommandé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises matin et soir. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 décembre 2007 au 9 décembre 2010).

► Depuis le dernier renouvellement d'inscription de DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé, datant du 7 novembre 2007, le RCP de cette spécialité a été harmonisé avec celui de DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable. Les principales modifications concernent les rubriques suivantes :

- contre-indications :

« Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- cholécystite aiguë,
- angiocholite,
- obstruction des voies biliaires,
- vésicule scléro-atrophique,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ».

- mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

« Dans un essai clinique, l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) comparativement au placebo a conduit à un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation, varices, cirrhose) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés à des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Précautions particulières d'emploi :

En cas d'administration conjointe de colestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4h au minimum entre la prise de colestyramine et celle d'acide ursodésycolique (voir rubrique 4.5).

Au cours des 3 premiers mois de traitement, les tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, Gamma GT) doivent être contrôlés toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois. Outre l'identification des patients répondeurs et non répondeurs, cette surveillance permettra la détection précoce d'une éventuelle dégradation de la fonction hépatique, notamment chez les patients avec CBP mis sous traitement à un stade avancé de la maladie.

Il est recommandé de diminuer la posologie, en cas de survenue de diarrhée.

L'efficacité du traitement de la lithiase biliaire doit être vérifiée par échographie ; il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité (disparition des calculs) au bout de 6 mois ».

- et effets indésirables :

« Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1 / 10$), fréquent ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$), peu fréquent ($\geq 1 / 1\,000$ à $< 1 / 100$), rare ($1 / 10\,000$ à $< 1 / 1\,000$) et très rare ($< 1 / 10\,000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: selles pâteuses, diarrhée

Très rares: douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire primitive

Troubles hépatobiliaires

Très rares: calculs biliaires calcifiés, décompensation de cirrhose hépatique, partiellement régressive à l'arrêt du traitement, en cas d'instauration du traitement d'une cirrhose biliaire primitive à un stade avancé

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Très rares: urticaire ».

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2013), DELURSAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données^{1,2,3} acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

Selon les recommandations de l'EASL¹ (*European Association for the Study of Liver*) et de l'AASLD² (*American Association for the Study of Liver Diseases*), un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en première intention chez les patients avec cirrhose biliaire primitive associée à des anomalies des enzymes hépatiques quel que soit le stade de la maladie (niveau de preuves élevé 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'EASL¹, les données disponibles montrent que l'AUDC à la posologie de 15 à 20 mg/kg/jour améliore certains paramètres biologiques hépatiques (niveau de preuves moyen I/B1), sans bénéfice prouvé en termes de survie sans transplantation (niveau de preuves faible III/C2).

Cholestase chronique de la mucoviscidose :

La conférence de consensus de la HAS en 2002⁴ précise qu'il est recommandé une 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'EASL¹, 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.

¹ European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51:237-267

² Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2009.

³ Prise en charge de la lithiase biliaire. SNFGE 2010.

⁴ HAS : conférence de consensus du 18 novembre 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose-observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme.

Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III :

L'AUDC est le traitement de première intention chez les patients avec cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. Il permet de réduire certains paramètres biochimiques (diminution des taux de bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases).

Cholestase gravidique symptomatique :

Selon les recommandations de l'EASL¹, l'AUDC peut être administré au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse chez les femmes ayant une cholestase gravidique symptomatique (niveau I/BI). Il permet de diminuer le prurit et certains paramètres biologiques hépatiques.

Lithiases biliaires cholestéroliques et du syndrome LPAC :

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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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 CFTR 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.

La cholestase gravidique symptomatique est une atteinte hépatique liée à la grossesse qui apparaît le plus souvent au cours des 2ème et 3ème trimestres. Elle est caractérisée par l'apparition d'un prurit généralisé associé à des altérations biologiques : augmentation des taux de transaminases, et des acides biliaires.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curatif.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables dans les cholestases intrahépatiques chroniques est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELURSAN est important dans les cholestases intrahépatiques chroniques.

Lithiase biliaire cholestérolique et du syndrome LPAC

► 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.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables dans les lithiases biliaires est moyen.

► Ces spécialités sont des traitements de seconde intention qui doivent être réservées aux seuls patients présentant une lithiase vésiculaire symptomatique, non calcifiée, à parois fines et ayant une contre-indication à la chirurgie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELURSAN est important dans les lithiases vésiculaires uniquement si elles sont symptomatiques, non calcifiées, à parois fines et chez des patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

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 cholestases intrahépatiques chroniques et dans la lithiase vésiculaire, uniquement si elle est symptomatique, non calcifiée, à parois fines et chez des patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.