

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

acide ursodésoxycholique**URSOLVAN 200 mg, gélule****B/30 (CIP : 34009 323 407 5 0)**

Laboratoire : SERB

Code ATC	A05AA02 (Thérapeutique hépatique et biliaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>Population pédiatrique</u> Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

SMR	Important
ASMR	URSOLVAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique sont des traitements de première intention recommandés dès le diagnostic de l'atteinte hépatique dans un contexte de mucoviscidose, celle-ci se manifestant le plus souvent dans l'enfance.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 07/05/1980 Date de l'extension d'indication : 29/08/2014 Plan de Gestion des risques (PGR) dans l'indication pédiatrique.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification 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 demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de URSOLVAN 200 mg, gélule (acide ursodésoxycholique - AUDC) dans l'extension d'indication suivante : « trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans ».

Elle fait suite au rapport d'évaluation publique de l'EMA, datant du 14 mars 2013, dans le cadre de l'article 45 de la réglementation (EC) N° 1901/2006, sur l'utilisation pédiatrique des spécialités pharmaceutiques.

Il est à noter que la Commission a déjà évalué la spécialité URSOLVAN dans les atteintes hépatiques de la mucoviscidose¹ en 1996 pour lesquelles elle a octroyée un SMR important et une ASMR II « par rapport à la stratégie de prise en charge de ces maladies, compte tenu de son avantage démontré uniquement sur des critères biologiques ». Aucune restriction d'âge et aucune précision sur l'utilisation en pédiatrie n'apparaissaient dans son RCP. Toutefois, les données disponibles dans cette indication portaient déjà sur une population à partir de l'âge de 4 ans (et jusqu'à 30 ans), les atteintes hépatobiliaires associées à la mucoviscidose se manifestant principalement dans l'enfance.

Lors de son dernier renouvellement d'inscription² en 2013, URSOLVAN a conservé un SMR important.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 04 décembre 1996

² Avis de la commission de la Transparence du 20 mars 2013

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

Population pédiatrique

Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

04 POSOLOGIE

« [...]

Population pédiatrique

Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j, si nécessaire. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{3,4,5,6}

La mucoviscidose est une maladie génétique grave liée à une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses, responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine notamment. Au niveau hépatobiliaire, cela se traduit par une augmentation de la viscosité de la bile et une obstruction des canalicules biliaires. L'atteinte hépatique peut se manifester sous forme de cirrhose (25%), avec des lésions initiales en foyers (cirrhose biliaire focale) qui progressent pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobulaire ou de stéatose (30 à 50%) ; l'atteinte biliaire peut se manifester sous forme entre autres de microvésicule (5-30%) ou de lithiase biliaire (10-40%) souvent asymptomatique.

L'atteinte hépatobiliaire est une complication précoce, qui apparait en général dans les dix premières années de la vie. Elle est plus fréquente chez les garçons que chez les filles ainsi que chez les patients qui ont un antécédent d'iléus méconial. L'augmentation actuelle de la survie des patients atteints de mucoviscidose explique l'accroissement de la prévalence des complications liées à la cirrhose à l'adolescence et à l'âge adulte. Elle est responsable d'un tiers des décès.

³ Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

⁴ Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

⁵ Guide ALD. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS Novembre 2006

⁶ Debray et al. Best guidance practice for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S29-S36.

Un bilan hépatique et une échographie abdominale doivent être réalisés une fois par an chez les patients atteints de mucoviscidose.

Ces patients nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

Le traitement est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie.

La prise en charge thérapeutique des atteintes hépatobiliaires repose sur les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique qui sont les traitements de référence dès le diagnostic de ces atteintes chez ces patients (sans restriction d'âge). Le traitement de dernier recours reste la transplantation hépatique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe PT Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CHOLURSO (acide ursodésoxycholique) <i>MAYOLY SPINDLER</i>	Oui	[...] Cholestase chronique de la mucoviscidose* . [...]	15/02/12 (INS)	<u>SMR</u> : important <u>ASMR</u> : « CHOLURSO 250 et 500 mg (acide ursodésoxycholique) n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique disponibles sur le marché. »	65%
DELURSAN (acide ursodésoxycholique) <i>APTALIS PHARMA SAS</i>	<u>Oui</u>	<u>Cholestase</u> [...] Cholestase chronique de la mucoviscidose* . [...]	04/12/96 (EI) Dernier RI : 15/02/12	<u>SMR</u> : « la place de cette spécialité est essentielle dans la stratégie de leur prise en charge thérapeutique. » <u>ASMR</u> : « dans le traitement des cholangites sclérosantes et des atteintes hépatiques de la mucoviscidose, en l'absence de produits directement comparables, cette spécialité représente une amélioration de service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces maladies, compte tenu de son avantage démontré uniquement sur des critères biologiques. »	65%
		Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.	DELURSAN n'a pas été évaluée par la Commission dans cette extension d'indication.		

*Sans restriction d'âge. PT : pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Il est à savoir que le traitement de recours repose sur la transplantation hépatique.

► Conclusion

Les comparateurs cités et leurs génériques sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants de 6 ans à moins de 18 ans, l'acide ursodésoxycholique a l'AMM uniquement en Italie où il est pris en charge à 100%.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- Etudes de Lindblad et al. (1998)⁷ et de Lepage et al. (1996)⁸ : la posologie utilisée dans ces études ne correspond pas à celle de l'AMM.
- Etudes de O'Brien et al. (1992)⁹ et 1996¹⁰) et de Colombo et al. (1996)¹¹ : ces études ont déjà été prises en compte dans les précédents avis de spécialités à base d'acide ursodésoxycholique (AUDC) avant l'extension de l'indication à la population pédiatrique. Il est à noter que l'âge de la population étudiée varie de 12 à 25 ans dans la première étude citée (âge médian dans le groupe de patients traités par AUDC : 17 [12-20] ans versus 17,5 [14-25] ans dans le groupe contrôle), de 13 à 30 ans dans la deuxième étude citée (âge médian dans le groupe de patients avec une atteinte hépatique 18 [13-22] ans versus 22 [15-30] ans dans le groupe de patients sans atteinte hépatique) et de 4 à 22 ans dans la troisième avec un âge médian de 13,8 ans,
- Etude de Siani et al. (2010)¹² : étude observationnelle rétrospective non randomisée qui a pour objectif de décrire le suivi à long terme de 26 patients présentant un iléus méconial à la naissance et traités par AUDC (15 mg/kg, posologie ne correspondant pas à celle de l'AMM) soit en préventif de manière précoce (hors AMM), soit dès l'apparition de signes ou symptômes suggérant des troubles hépatiques, et ce jusqu'à l'âge de 9 ans. Compte tenu de la méthodologie de cette étude, elle n'a pas été prise en compte.
- Etude¹³ de phase II non publiée, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet de l'AUDC sur les modifications histologiques chez des enfants avec une atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. L'AUDC était fourni sous forme de solution buvable. Aucun rapport d'étude clinique ni de publication sous forme d'article entier n'est disponible (seul un manuscrit non publié et des résumés ont été fournis).

⁷ Lindblad A et al. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 1998;27:166-74

⁸ Lepage G et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997;130:52-8

⁹ O'Brien S et al. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1992;4:857-63

¹⁰ O'Brien SM et al. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:477-83

¹¹ Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*. 1996;23:1484-90

¹² Siano M et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42:428-31

¹³ Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) N°1901/2006, as amended. Ursodeoxycholic acid. UK/W/036/pdWS/001. 2013

08.1 Efficacité : étude de phase II non publiée issue du *Public Assessment Report* (PAR) de l'EMA¹³

Méthode : étude de phase II, prospective, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en cross over (un an de chaque traitement), qui avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) sur les modifications histologiques chez des enfants avec une atteinte hépatique associée à la mucoviscidose.

L'étude s'est déroulée de mars 1993 (première inclusion) à mars 1996 (fin de l'étude du dernier patient)

Principaux critères d'inclusion : enfants ayant une mucoviscidose avec hépatomégalie ou hépatosplénomégalie et/ou avec des paramètres biochimiques hépatiques anormaux après 2 bilans réalisés sur une période de plus de 6 mois.

A chaque inclusion de nouveaux patients, les examens suivants ont été réalisés :

- Ultrason et score de Williams et al (1995) afin d'évaluer les anomalies du parenchyme hépatique (normal, score =1; épais, score=2 ou anormal, score=3), la présence de nodules hépatiques (lisse, score=1 ou nodulaire, score=3) et le degré de fibrose périportale (absence de fibrose, score=1, modérée, score=2 et sévère, score=3). Un score total de 3 correspondait à l'absence d'atteinte hépatique, 4 à 7 suggéraient une atteinte hépatique avérée et 8 ou 9 correspondaient à un stade cirrhotique.
- Biopsie hépatique une fois par an : à l'inclusion, au moment du cross-over et à la fin de l'étude. Une fonction hépatique a un stade cirrhotique était relevée. A chaque biopsie, les degrés de stéatose, de fibrose portale et de cholangite étaient appréciés à l'aide d'un score. Une moyenne était calculée pour chaque catégorie afin de les comparer à l'aide d'un test t.

Traitements :

- Groupe A : n=9. Les patients ont été traités par le placebo pendant un an suivi d'un an de traitement par l'AUDC à la dose de 20 mg/kg/jour.
- Groupe B : n=12. Les patients ont été traités par l'AUDC à la dose de 20 mg/kg/jour pendant un an suivi d'un an de placebo.

Critère de jugement principal : histologie hépatique. Ce critère n'est pas défini clairement dans le *Public Assessment Report*.

Critères de jugement secondaires : non précisés.

Résultats :

Au total 21 patients ont été inclus. L'âge médian était de 9 ans et 11 mois ([6,5 – 17,1]) et le sexe ratio H/F de 14/7. A la fin de l'étude les 18/21 patients restants étaient âgés en médiane de 10,3 ans [6,5 – 17,1] ; le sexe ratio H/F était de 11/7.

A l'inclusion, il y avait une différence significative en termes d'histologie entre les patients des 2 groupes : 7/9 patients (78%) du groupe A avaient une cirrhose ou fibrose biliaire avancée versus 7/12 (58%) dans le groupe B. Il est à noter que 4/8 patients (50%) dans le groupe A et 4/10 (40%) dans le groupe B avaient une cirrhose à l'inclusion qui n'a pas changé à la fin de l'étude.

Un enfant du groupe A et 2 du groupe B ont développé une cirrhose à 1 an et 2 ans, respectivement.

A 2 ans, 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. La cholangite a été améliorée chez les patients du groupe B (traitement précoce par UCDA).

Il a été observé une amélioration significative des transaminases dans les 2 groupes de traitement pendant que les patients prenaient de l'AUDC. La baisse médiane a été de 55,5 UI/L (26,5 à 65,5), $p < 0,02$ dans le groupe A et de 25 UI/L (-4 à 82,5), $p < 0,07$ dans le groupe B. Suite au changement

de traitement (AUDC à placebo) dans le groupe B, les transaminases ont augmenté avec une valeur médiane de 50 UI/L (9 à 118), $p < 0,02$.

Dans les deux groupes, l'effet de l'AUDC versus placebo sur la baisse des transaminases a été significatif ($p < 0,001$).

L'ultrason a été un mauvais indicateur d'atteinte hépatique.

L'effet de l'AUDC sur le score histologique n'est pas appréciable compte tenu des données fournies dans le PAR.

Conclusion :

Les auteurs ont conclu que l'AUDC permettrait de stabiliser une cholangite, une fibrose portale ou une stéatose si le patient reçoit le traitement assez précocement dans l'évolution de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. Cependant, il n'a pas effet sur la progression de la cirrhose une fois établie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des PBRER

Depuis le dernier dossier de demande de renouvellement d'inscription du produit, 2 PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) couvrant les périodes suivantes du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013 et du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, ont été rédigés. Il n'y a pas de nouveau risque identifié dans la population pédiatrique, hormis ceux déjà décrits dans le PGR.

8.2.2 Données issues du PGR

A la demande de l'EMA, URSOLVAN a fait l'objet d'un PGR dans l'indication pédiatrique. Les risques importants identifiés sont la diarrhée et les troubles cutanés (prurit, urticaire, éruption) et les risques importants potentiels sont les troubles hématologiques (y compris anémie, pancytopenie, coagulopathie) et l'utilisation hors AMM.

8.2.3 Données issues du RCP

Depuis le dernier dossier de demande de renouvellement d'inscription en 2012, les sections 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP ont été modifiées :

- Sections 4.1, 4.2, 4.3 et 5.1 : modifications relatives à l'ajout de la population pédiatrique pour les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose ;
- Section 4.4 : modification relative à la précaution de ne pas dépasser la posologie maximale recommandée, en raison de risque plus élevé d'échecs thérapeutiques chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé ;
- Section 4.5 : modification relative aux associations nécessitant des précautions d'emploi (notamment les résines chélatrices) et aux associations à prendre en compte (ciclosporine).

Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

08.3 Résumé & discussion

Nouvelles données d'efficacité :

Une nouvelle étude¹³ non publiée de phase II, prospective, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en cross over (un an de chaque traitement), qui avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) sur les modifications histologiques chez des enfants avec une atteinte hépatique associée à la mucoviscidose, a été décrite par l'EMA dans le *Public Assessment Report* de l'AUDC.

Cette étude ne permet pas d'apprécier l'effet de l'AUDC sur l'histologie hépatique cependant elle confirme l'effet de l'AUDC sur la baisse des transaminases. L'AUDC permettrait également 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. En effet, 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. Par ailleurs, la galénique d'URSOLVAN utilisée dans l'étude était une solution buvable : la pharmacocinétique peut varier entre les formes.

Toutefois, il s'agit de l'une des plus grandes études prospectives contrôlées dans la population pédiatrique.

Données de tolérance :

A la demande de l'EMA, URSOLVAN a fait l'objet d'un PGR dans l'indication pédiatrique. Les risques importants identifiés sont la diarrhée et les troubles cutanés (prurit, urticaire, éruption) et les risques importants potentiels sont les troubles hématologiques (y compris anémie, pancytopenie, coagulopathie) et l'utilisation hors AMM.

Le profil de tolérance connu de cette spécialité ne semble pas modifié.

Discussion

Au total, il existe peu de nouvelles données par rapport à celles déjà fournies dans le cadre des précédentes évaluations dans l'indication des atteintes hépatiques associées à la mucoviscidose. Les résultats de cette étude de phase II, non publiée, réalisée uniquement dans la population pédiatrique, concordent avec les données disponibles dans la population générale^{11,14} et avec les recommandations actuelles de l'EASL¹⁵ quant à l'effet de l'AUDC sur les paramètres biologiques. Toutefois, le bénéfice d'un traitement à long terme n'est à ce jour pas démontré.

L'obtention de nouvelles données d'efficacité et de survie globale confirmatoires reposant sur des études de bon niveau de preuve apparaît indispensable compte tenu d'un besoin thérapeutique avéré chez ces patients.

¹⁴ Cheng K et al. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. The Cochrane Library , 2012.

¹⁵ European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51:237-67.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{6,15,16}

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

Le traitement 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 à visée symptomatique :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé, 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 est 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). Le traitement de dernier recours reste la transplantation hépatique.

Place de URSOLVAN dans la stratégie thérapeutique de la population pédiatrique :

Dans la population pédiatrique, URSOLVAN et les autres spécialités à base d'AUDC occupent la même place dans la stratégie thérapeutique : ce sont des traitements de première intention à instaurer dès le diagnostic de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. Ce traitement est poursuivi à vie.

¹⁶ HAS : conférence de consensus du 18 novembre 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose-observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du CFTR dans les cholangiocytes. L'évolution de ces troubles hépatobiliaires est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose dans la population pédiatrique (6 ans à moins de 18 ans) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres spécialités à base d'AUDC disponibles).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, son poids sur la santé publique est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le poids est faible compte tenu du nombre restreint de patients.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (2^{ème} Plan national Maladie Rares, 2011-2014). Au vu des résultats observés sur l'histologie hépatique et des marqueurs hépatiques, il est attendu un impact modéré sur les symptômes présentés par les patients traités. En l'absence de données sur la morbidité et de données sur la qualité de vie, l'impact d'URSOLVAN sur la morbidité et la qualité de vie ne peut être quantifié.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique courante n'est que partiellement assurée. En effet, 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.

URSOLVAN constitue une réponse partielle au besoin de santé publique identifié : au vu des données disponibles et compte tenu du faible nombre de patients concernés, il est attendu un impact d'URSOLVAN sur la santé publique faible chez les patients atteints de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose, âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par URSOLVAN est important dans l'extension d'indication « trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

URSOLVAN 200 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

010.3 Population cible

La population cible de URSOLVAN est celle des patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans atteints de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose :

- la prévalence de la mucoviscidose en Europe n'est pas exactement connue, mais peut être estimée à environ 1/10 000 individus, soit 6 600 patients¹⁷. Le Registre Français de la Mucoviscidose¹⁸ compte 6 329 patients recensés en 2013,
- Le nombre de patients âgés de 5 à 19 ans est estimé à 2 664¹⁸,
- Dans cette tranche d'âge, en 2013¹⁸ :
 - o 14,2% des patients présenteraient des troubles hépatobiliaires, soit 378 patients,
 - o 35,8% des patients étaient traités par AUDC, soit 953 patients.

Au total, la population cible de URSOLVAN dans cette indication pédiatrique est comprise entre 400 et 950 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 30 est conforme aux recommandations de la Commission. Toutefois, le dosage à 200 mg ne permet pas de répondre au besoin de tous les patients dans cette population étant donnée la dose-poids recommandée de 20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises.

Il est adapté aux conditions de prescription pour les patients de 6 à 12 ans. Par exemple, pour un poids standard de 18 à 30 kg, les posologies journalières varient entre 400 et 600 mg.

Au-delà de 12 ans, disposer de dosages à 250 et 500 mg est nécessaire afin d'adapter au mieux la posologie.

¹⁷ R. Poupon 2007 www.orphanet.org

¹⁸ Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2013. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Paris, avril 2015.