

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mai 2018

Date d'examen par la Commission : 18 avril 2018

acide ursodésoxycholique

DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 (CIP : 34009 323 416 4 1)

DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 60 (CIP : 34009 219 312 1 1)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	A05AA02 (acide biliaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>Cholestase</u> Cirrhose biliaire primitive. Cholangite sclérosante primitive. Cholestase chronique de la mucoviscidose. Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. Cholestase gravidique symptomatique. Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans ¹ . <u>Lithiase</u> Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis). 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.»

Avis favorable à la prise en charge dans les indications concernées¹

¹ Dont l'extension d'indication thérapeutique

SMR	<p>Important dans l'extension d'indication des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.</p> <p>Maintien du SMR important dans le cadre du renouvellement de l'inscription dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les cholestases intrahépatiques chroniques, - 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.
ASMR	<p>Dans l'extension d'indication des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles qui confirment l'effet de l'acide ursodésoxycholique uniquement sur la baisse des transaminases hépatiques, - de l'absence de données cliniquement pertinentes sur l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique, notamment au long cours, - du recul d'utilisation de l'acide ursodésoxycholique important et de l'usage établi dans les pratiques médicales, - du profil de tolérance acceptable de l'acide ursodésoxycholique, <p>DELURSAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans qui comprend déjà les spécialités URSOLVAN et CHOLURSO à base d'acide ursodésoxycholique.</p>
ISP	DELURSAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'important recul d'utilisation et malgré l'absence de données cliniques de haut niveau de preuve, DELURSAN et les autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) DELURSAN 250 mg : 13/03/1980 DELURSAN 500 mg : 28/11/2011 Rectificatif : 21 juillet 2015 (extension d'indication) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 A Voie digestive et métabolisme A05 Thérapeutique hépatique et biliaire A05A Thérapeutique biliaire A05AA Acides biliaires A05AA02 Acide ursodésoxycholique

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé et DELURSAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable (acide ursodésoxycholique ou AUDC) dans l'extension d'indication « trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans ».

En date du 16/03/2016, la Commission avait évalué la même extension d'indication pour URSOLVAN 200 mg, gélule (acide ursodésoxycholique) et avait estimé le service médical rendu (SMR) comme étant important et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau 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.

Il s'agit également de l'examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012. Dans son avis de renouvellement d'inscription du 18/09/2013, la commission avait estimé que le service médical rendu par DELURSAN restait important :

- dans les cholestases intrahépatiques chroniques.
- 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.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cholestase

- Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- **Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.**

Lithiase

- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Choledithiasis).

- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non sclérotrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.»

04 POSOLOGIE

« Voie orale.

Cholestase

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.

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.

Cholestases génétiques : 20 à 30 mg/kg/jour.

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.

Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans

20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

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. »

05 BESOIN MEDICAL POUR L'EXTENSION D'INDICATION^{2,3,4,5,6,7}

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance. Sa transmission autosomique récessive génère des mutations du gène codant la protéine CFTR portée par le chromosome 7. Cette protéine régule les transports de chlore à travers les membranes des muqueuses glandulaires corporelles. Les formes cliniques sont le fait des multiples types de mutations du gène et des altérations qu'ils engendrent. Elles touchent à la fois plus ou moins sévèrement et plus ou moins précocement certaines muqueuses glandulaires et donc certains organes plus que d'autres : digestifs, respiratoires, ORL, sexuels, reproduction, et secondairement certaines fonctions, la trophicité, l'état général...

² ANAES. SFP. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

³ Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

⁴ Centre de référence mucoviscidose. Protocole national de diagnostic et de soins Mucoviscidose. Juillet 2017.

⁵ 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.

⁶ Debray et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. JPGN 2017;65:443-448.

⁷ Debray et al. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Archives de Pédiatrie 2016 ; 23 :12S15-12S20.

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 apparaît 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.

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.

La prise en charge thérapeutique des atteintes hépatobiliaires reposent sur les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique qui sont les traitements de référence dès le diagnostic de ces atteintes, sans restriction d'âge. Le traitement est, à ce jour, uniquement symptomatique et nécessaire à vie. Le traitement de dernier recours reste la transplantation hépatique.

En 2015, le Registre Français de la mucoviscidose a répertorié 6585 patients. L'incidence de la mucoviscidose est de l'ordre de 1/4 000 naissances.

Le besoin médical de prise en charge des atteintes hépatobiliaires repose sur l'acide ursodésoxycholique, qui est déjà disponible. Le besoin en acide ursodésoxycholique est donc couvert (cf paragraphe 06). Il existe néanmoins un besoin à disposer de médicaments efficaces sur l'atteinte hépatobiliaire associé à la mucoviscidose.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CHOLURSO 250 mg et 500 mg, comprimé pelliculé sécable (acide ursodésoxycholique) <i>Mayoly Spindler</i>	Oui	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 Cholethiasis). 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.	15/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique disponibles sur le marché.	Oui
URSOLVAN 200 mg, gélule (acide ursodésoxycholique) <i>Serb</i>	Oui	<i>Lithiase biliaire cholestérolique :</i> 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. <i>Hépatopathies cholestatiques chroniques :</i> En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. <i>Population pédiatrique :</i> Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.	16/03/2016	Important	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.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Le traitement de recours repose sur la transplantation hépatique.

► Conclusion

Les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique, citées dans le tableau ci-dessus sont les comparateurs cliniquement pertinents de DELURSAN.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/ Non / Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Pays-Bas	Oui	Indications de l'AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

✓ DELURSAN 250 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	4 et 18 décembre 1996 (Extension d'indication thérapeutique) Modifié par l'avis du 21 janvier 1998
Indications	<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>La nouvelle indication thérapeutique est limitée aux hépatopathies cholestasiques chroniques</u> En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose.
SMR (libellé)	La cirrhose biliaire primitive, les cholangites sclérosantes et les atteintes hépatiques de la mucoviscidose sont des maladies graves et pour lesquelles on ne dispose pas actuellement de traitement efficace. Cette spécialité ralentit l'évolution de ces pathologies. Cette spécialité est essentielle dans la stratégie de leur prise en charge thérapeutique. <u>Avis du 21 janvier 1998 :</u> La CT souligne que la prescription de cette spécialité ne serait pas justifiée en particulier : <ul style="list-style-type: none"> - Dans le traitement de certaines hépatopathies cholestasiques non graves, notamment les cholestases diagnostiquées uniquement sur des critères biologiques - Dans le traitement des cholestases biologiques associées à des maladies alcooliques du foie ou à des hépatites virales chroniques.
ASMR (libellé)	Compte tenu de l'absence de traitement actuellement efficace et de l'amélioration démontrée, notamment en terme clinique, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) dans la <u>cirrhose biliaire primitive</u> par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge. Dans le traitement des <u>cholangites sclérosantes et des atteintes hépatiques de la mucoviscidose</u> , en l'absence de produits directement comparables, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de ces maladies, compte tenu de son avantage démontré uniquement sur des critères biologiques.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 mars 2000 (Réévaluation du service médical rendu)
Indication	<u>Hépatopathies cholestasiques chroniques</u> : en particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose <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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	NA

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2007 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<u>Lithiase biliaire cholestéroliques :</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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	NA

✓ DELURSAN 500 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	15 février 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivité)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - 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 sclérotrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.
SMR (libellé)	<u>Cholestases intrahépatiques chroniques</u> Le service médical rendu par DELURSAN 500 mg est important . <u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> Le service médical rendu par DELURSAN 500 mg dans les lithiases biliaires symptomatiques est important uniquement chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie . <u>Lithiase biliaire du syndrome LPAC</u> Le service médical rendu par DELURSAN 250 et 500 mg dans le syndrome de LPAC est important .
ASMR (libellé)	DELURSAN 500 mg (acide ursodésoxycholique) est un complément de gamme de DELURSAN 250 mg qui 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.

✓ DELURSAN 250 mg et DELURSAN 500 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	18 septembre 2013 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose biliaire primitive - Cholangite sclérosante primitive - Cholestase chronique de la mucoviscidose - Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. - Cholestase gravidique symptomatique

	<ul style="list-style-type: none"> - 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
SMR (libellé)	<p><u>Cholestases intrahépatiques chroniques</u> La Commission considère que le service médical rendu par DELURSAN est important dans les cholestases intrahépatiques chroniques.</p> <p><u>Lithiase biliaire cholestérolique et du syndrome LPAC</u> 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.</p>
ASMR (libellé)	NA

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Extension d'indication dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.

L'extension d'indication repose sur :

- la publication du rapport d'évaluation public de l'EMA, en mars 2013, dans le cadre de l'article 45 de la réglementation pédiatrique⁸ qui mentionnent les résultats d'une étude de phase II non publiée, dont l'objectif principal était 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'AUDC était fourni sous forme de solution buvable. Il est à noter qu'aucun rapport d'étude clinique ni de publication sous forme d'article entier n'est disponible. En date du 16 mars 2016, ces données ont été évaluées par la Commission de la Transparence dans le cadre de l'extension d'indication de la spécialité URSOLVAN « dans le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose en pédiatrie » dont le libellé est identique à celui de DELURSAN.
- une nouvelle méta-analyse⁹, non disponible lors de l'évaluation de URSOLVAN, portant sur l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans les atteintes hépatiques de la mucoviscidose qui a inclus 4 études soit 137 patients âgés de 4 ans à 32 ans.

► Etude de phase II non publiée, déjà analysée dans l'avis de URSOLVAN

Il est à noter qu'aucun rapport d'étude clinique, ni de publication sous forme d'article entier n'est disponible.

The role of ursodeoxycholic acid on histological changes in children with cystic fibrosis liver disease – a prospective study	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'effet de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) sur les modifications histologiques chez des enfants avec une atteinte hépatique associée à la mucoviscidose.
Méthode	Etude de phase II, prospective, comparative versus placebo, randomisée, en

⁸ Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) N°1901/2006, as amended. Ursodeoxycholic acid.

⁹ Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.

	double aveugle, en cross over (un an de chaque traitement)
Population étudiée	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
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, les examens suivants ont été réalisés : <ul style="list-style-type: none"> • Ultrason et score de Williams 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 à 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.
Critères de non inclusion	Non précisé
Groupes de traitement	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.
Déroulement de l'étude	L'étude s'est déroulée de mars 1993 (première inclusion) à mars 1996 (fin de l'étude du dernier patient).
Traitements associés	-
Critère de jugement principal	Histologie hépatique (critère non défini clairement dans le Public Assessment Report).
Parmi les critères de jugement secondaires	Non précisé
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Non précisé
Analyse statistique	Non précisé

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.

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.

► Méta-analyse de Cheng et al.⁹

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans les atteintes hépatiques de la mucoviscidose qui a inclus 4 études (mais pas l'étude de phase II mentionnée ci-dessus) soit 137 patients âgés de 4 ans à 32 ans, mais les données n'étaient disponibles que pour 118 patients. Trois études étaient versus placebo et une étude était versus traitement conventionnel (enzymes pancréatiques, supplémentation calorique).

Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas mis en évidence d'efficacité du traitement par acide ursodésoxycholique, excepté un faible effet sur le critère intermédiaire de réduction des enzymes hépatiques. La posologie de l'acide ursodésoxycholique allait de 10 à 20 mg/kg/jour avec une durée d'étude allant jusqu'à un an de traitement.

9.1.2 Indications existantes

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

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Les EI observés dans la population pédiatrique étaient similaires à ceux attendus dans la population adulte. Aucune modification de la section EI n'a été jugée nécessaire. Cependant, le PRAC a recommandé :

- une surveillance des « Affections de la peau et du tissu sous cutané », suite à la notification d'un nombre significatif d'EI cutanés non graves,
- une titration prudente chez les enfants présentant une diminution significative du flux biliaire.

Les données de la littérature ont montré que, dans un contexte de porto-entérostomie inefficace ou sans récupération du flux biliaire chez les enfants avec une atrésie biliaire, l'administration d'AUDC a été associée à une morbidité hépatique ou extra hépatique grave. Ces données ont justifié l'ajout d'une CI dans cette population.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1/12/2010 au 30/11/2016). Leur analyse a conduit à une modification du RCP concernant l'hépatotoxicité. L'analyse des données suggère que la documentation en faveur d'un effet hépatotoxique de l'AUDC bien que peu abondante, est soutenue par des données pharmacologiques et cliniques pertinentes. Bien que le mécanisme physiopathologique de cette toxicité ne soit pas entièrement compris, ce risque potentiel est plausible et doit être pris en compte dans le suivi clinique.

Un suivi de la fonction hépatique, mensuel au cours des 3 premiers mois de traitement puis trimestriel était déjà recommandé dans le RCP et notice. Des informations complémentaires ont été ajoutées: l'importance de maintenir le flux biliaire, une recommandation d'arrêt de traitement en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques chez un patient dont la fonction hépatique était stable, et l'ajout en « fréquence indéterminée » des anomalies des tests hépatiques.

9.2.3 Données issues du RCP

« Affections gastro-intestinales

- Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.

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

Affections 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.

- Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d'un ictère préexistant).

Investigations

Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares : urticaire. »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques importants décrits dans le PGR sont l'hépatotoxicité et les effets indésirables cutanés graves. Les activités de pharmacovigilance de routine ont été considérées suffisantes pour la surveillance du rapport bénéfice/risque de DELURSAN.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2017), DELURSAN a fait l'objet de 173 599 prescriptions. Les motifs principaux de prescription sont le diabète (23%), l'hypertension artérielle (13%), l'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie (11%).

09.4 Résumé & discussion

Dans l'extension d'indication dans la mucoviscidose, le laboratoire a fourni une étude⁸ 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, décrite par l'EMA dans le *Public Assessment Report* de l'AUDC. Il s'agit de la même étude que celle analysée à l'appui de l'extension d'indication de URSOLVAN évaluée le 16/03/2016 par la Commission.

Cette étude, ancienne, ne permet pas d'apprécier l'effet de l'AUDC sur l'histologie hépatique, elle confirme uniquement 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 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.

DELURSAN a fait l'objet d'un PGR dans l'indication pédiatrique. Les risques importants identifiés sont l'hépatotoxicité et les effets indésirables cutanés graves. Le profil de tolérance connu de cette spécialité ne semble pas modifié.

Au regard du besoin thérapeutique avéré chez ces patients, la Commission regrette :

- l'absence de nouvelles données d'efficacité et de survie globale confirmatoires reposant sur une étude de niveau de preuve acceptable,
- que le bénéfice d'un traitement à long terme par AUDC, qui bénéficie d'un recul d'utilisation important dans cette maladie, ne soit à ce jour toujours pas démontré,
- l'absence de données en termes d'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Extension d'indication dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans

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 DELURSAN dans l'extension d'indication :**

Compte tenu de l'important recul d'utilisation et malgré l'absence de données cliniques de haut niveau de preuve, DELURSAN et les autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique 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.

010.2 Dans les indications existantes

10.2.1 Cholestase

Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

Selon les recommandations de l'EASL **Erreur ! Signet non défini.** (*European Association for the Study of Liver*) et de l'AASLD¹⁰ (*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'EASL **Erreur ! Signet non défini.**, 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 2002¹¹ 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'EASL¹², 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.

Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III :

L'AUDC est le traitement de 1^{ère} intention. 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'EASL **Erreur ! Signet non défini.**, 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/B1). Il permet de diminuer le prurit et certains paramètres biologiques hépatiques.

¹⁰ Lindor K, Gershwin E, Poupon R et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2009. *Hepatology* 2009;50: 291-308.

¹¹ HAS : conférence de consensus du 18 novembre 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose-observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme.

¹² European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51:237-67.

10.2.2 Lithiase

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.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 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 gamma GT.

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 2^{ème} et 3^{ème} 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 curative.

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

► Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée.

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

11.1.2 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 reste 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 l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELURSAN reste 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.

11.1.3 Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans (extension d'indication)

► 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 de DELURSAN 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 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa rareté (cf. paragraphe 011.3 Population cible),
- du besoin médical couvert par les médicaments à base d'acide ursodésoxycholique, déjà disponibles
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié (absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité),
- l'absence de données de qualité de vie,
- l'absence de données sur l'impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

DELURSAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELURSAN est important dans l'extension d'indication.

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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DELURSAN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication «Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans» et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'extension d'indication des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans, compte tenu :

- des données disponibles qui confirment l'effet de l'acide ursodésoxycholique uniquement sur la baisse des transaminases hépatiques,
- de l'absence de données cliniquement pertinentes sur l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique, notamment au long cours,
- du recul d'utilisation de l'acide ursodésoxycholique important et de l'usage établi dans les pratiques médicales,
- du profil de tolérance acceptable de l'acide ursodésoxycholique,

DELURSAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans qui comprend déjà les spécialités URSOLVAN et CHOLURSO à base d'acide ursodésoxycholique.

011.3 Population cible

Dans l'extension d'indication, la population cible de DELURSAN est celle des patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans atteints de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose. Le Registre Français de la Mucoviscidose¹³ compte 6 595 patients recensés en 2015. Le nombre de patients âgés de 5 à 19 ans est estimé à 2 647. Dans cette tranche d'âge, en 2015, 918 patients étaient traités par AUDC.

Estimation

La population cible de DELURSAN dans cette extension d'indication pédiatrique peut être estimée à un maximum de 900 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Dans l'extension d'indication, les dosages à 250 mg et 500 mg ne permettent pas de répondre aux besoins de tous les patients relevant de l'extension d'indication compte tenu de la dose-poids recommandée de 20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises. Par exemple, pour un poids standard de 18 à 30 kg, les posologies journalières varient entre 400 et 600 mg.

¹³ Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2015. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Décembre 2016.

Annexe

Les modifications apportées au RCP depuis la dernière soumission à la Commission de la Transparence sont précisées dans le tableau comparatif ci-dessous : en **rouge** les ajouts ou suppression de texte ; en **vert** les phrases déplacées.

RCP en vigueur au 16/11/2012	RCP en vigueur au 21/03/2017
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
<p>-Cirrhose biliaire primitive. -Cholangite sclérosante primitive. -Cholestase chronique de la mucoviscidose. -Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. -Cholestase gravidique symptomatique.</p> <p>-Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis). -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</p>	<p><u>Cholestase</u> -Cirrhose biliaire primitive. -Cholangite sclérosante primitive. -Cholestase chronique de la mucoviscidose. -Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. Cholestase gravidique symptomatique. -Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.</p> <p><u>Lithiase</u> -Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis). -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</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
<p>Voie orale.</p> <p><u>Cirrhose biliaire primitive</u> : 13 à 15 mg/kg/jour. <u>Cholangite sclérosante primitive</u> : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour. <u>Cholestase chronique de la mucoviscidose</u> : 20 à 30 mg/kg/jour.</p>	<p>Voie orale.</p> <p><u>Cholestase :</u></p> <p>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 rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p><u>Cirrhose biliaire primitive</u> : 13 à 15 mg/kg/jour. <u>Cholangite sclérosante primitive</u> : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour. <u>Cholestase chronique de la mucoviscidose</u> : 20 à 30 mg/kg/jour.</p>

<p><u>Cholestases génétiques</u> : 20 à 30 mg/kg/jour.</p> <p>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 mises en garde spéciales).</p> <p><u>Cholestase gravidique symptomatique</u> : 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.</p> <p><u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> : 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.</p>	<p><u>Cholestases génétiques</u> : 20 à 30 mg/kg/jour.</p> <p><u>Cholestase gravidique symptomatique</u> : 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.</p> <p>Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.</p> <p><u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> : 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.</p>
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
<p>Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cholécystite aiguë, • angiocholite, • obstruction complète des voies biliaires, • vésicules scléro-atrophiques, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, 	<p>Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cholécystite aiguë, • angiocholite, • obstruction complète des voies biliaires, • vésicules scléro-atrophiques, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, • échec de l'hépto-porto-entérostomie ou absence de la restauration d'un flux biliaire chez l'enfant ayant une atrésie des voies biliaires.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<p>Dans un essai clinique, l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) comparativement au placebo a montré 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</p>	<p>Un essai clinique au long court comparant l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) à un placebo a montré 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</p>

<p>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</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi :</u> En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 h au minimum entre la prise de cholestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (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.</p> <p>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.</p>	<p>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</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi :</u> En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 h au minimum entre la prise de cholestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (voir rubrique « <i>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</i> »). 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.</p> <p>Une interruption du traitement doit être envisagée si une augmentation considérée comme cliniquement significative des paramètres ci-dessus survient chez des patients dont la fonction hépatique antérieure était stable. Chez les patients traités avec l'acide ursodésoxycholique, des précautions doivent être prises pour maintenir le flux biliaire.</p> <p>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.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<p>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 ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), 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.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.</p>	<p>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 ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), 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. fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquents : selles pâteuses, diarrhée. Très rares : douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire</p>

<p>Très rares : douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire primitive.</p> <p><u>Troubles hépatobiliaires</u></p> <p>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.</p>	<p>primitive.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <p>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.</p> <p>Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d'un ictère préexistant).</p> <p><u>Investigations</u></p> <p>Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma-GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p>
<p><u>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Très rares : urticaire.</p>	<p>Très rares : urticaire.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>