

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KOLBAM (acide cholique), acide biliaire

Intérêt clinique insuffisant dans les anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à 3 déficits enzymatiques

L'essentiel

- ▶ KOLBAM a l'AMM dans le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), dès l'âge de un mois.
- ▶ Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'assurer que KOLBAM remplisse les objectifs cliniques recherchés pour un traitement de la XCT, notamment en termes d'efficacité sur les symptômes neurologiques.
- ▶ Les données cliniques disponibles dans les 2 autres déficits enzymatiques sont limitées à un seul patient par déficit. Bien que la maladie soit rare, plus de patient auraient pu être analysés.

Stratégie thérapeutique

- La xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), de transmission autosomique récessive, est due à des mutations du gène de la stérol 27-hydroxylase ou CYP27A1, enzyme jouant un rôle majeur dans le catabolisme hépatique du cholestérol en acides biliaires primaires. Le diagnostic doit être suspecté en présence de 2 des signes cliniques suivants : diarrhée chronique, cataracte bilatérale précoce, xanthes tendineux, atteinte neurologique. L'acide chénodésoxycholique (ACDC) est un traitement substitutif de 1^{ère} intention de la xanthomatose cérébrotendineuse. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent aussi être utilisés, seuls ou en association avec l'ACDC.
- Le déficit en cholestérol 7 α -hydroxylase, enzyme clef de la 1^{ère} étape de synthèse des acides biliaires, entraîne une hypercholestérolémie sans cholestase hépatique. Les manifestations cliniques comprennent une lithiase biliaire, une maladie coronaire prématurée et une pathologie vasculaire périphérique.
- Chez le nourrisson et les enfants, le déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase (AMACR) se manifeste par une cholestase hépatique et des carences sévères en lipides et en vitamines liposolubles, tel que la vitamine K entraînant des troubles de la coagulation. Les adultes sont atteints de troubles neurologiques variables tels qu'une épilepsie, une encéphalopathie aiguë, une neuropathie périphérique, un déficit cognitif et des troubles oculaires, notamment la rétinite pigmentaire ainsi que des cataractes précoces.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
KOLBAM n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase, en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1).

Données cliniques

- Deux études ouvertes non comparatives portant sur des patients avec des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires liées à différents déficits enzymatiques et des maladies peroxysomales ont inclus seulement 7 patients relevant des indications de KOLBAM (5 patients atteints de XCT, 1 patient AMACR, 1 patient CYP7A1) sur 85 dans la 1^{ère} étude et 4 atteints de XCT sur 41 dans la seconde. Sur les 7 patients de la 1^{ère} étude, il a été mis en évidence une diminution de l'excrétion urinaire d'acides biliaires atypiques et une amélioration du taux des transaminases (ALAT et ASAT). On ne dispose pas de données d'efficacité sur des

critères cliniques neurologiques ni d'information sur les traitements administrés avant l'inclusion dans l'étude et en association avec l'acide cholique.

- Un total de 21 patients a été traité par l'acide cholique dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation. Les données cliniques sont absentes ou ininterprétables pour 7 patients, 2 patients ont arrêté le traitement après 1 mois en raison d'événements indésirables. Pour 8 patients, l'état neurologique est resté inchangé sous acide cholique, dont 6 patients traités préalablement par ACDC. Sur 21 patients, une efficacité a possiblement été observée sous acide cholique, sans précision sur le type de bénéfice neurologique, pour seulement 4 patients.
- Les données de la littérature ne fournissent pas davantage d'informations d'une éventuelle efficacité de l'acide cholique dans la xanthomatose cérébrotendineuse, en particulier sur les symptômes neurologiques.
- Tous patients confondus ayant des anomalies congénitales du métabolisme des acides biliaires liées à différents déficits enzymatiques et avec des maladies peroxysomales, les principaux événements indésirables rapportés avec l'acide cholique dans les études ont été pyrexie et diarrhée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, en gastro-entérologie et hépatologie, en neurologie ou en pédiatrie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KOLBAM est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 septembre 2017 (CT-15910) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.