

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL AVEC PUT (AAC AVEC PUT)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°2

URSOFALK 250 mg/5 mL, suspension buvable

(19/01/2024 – 18/01/2025)

I. Introduction

URSOFALK (acide ursodésoxycholique), 250 mg/5 mL, suspension buvable a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) du 02/01/2018 au 18/01/2023 dans l'indication suivante : "Traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique".

L'ATUc a pris fin au profit d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis le 19 janvier 2023 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) dans la même indication.

URSOFALK est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes des établissements publics ou privés.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.a. *Données d'exposition*

Sur la base des données recueillies pendant l'ATU de cohorte, en moyenne 509 patients inclus dans la cohorte étaient identifiés chaque mois par les bons de commandes reçus. En sachant que certains patients non inclus dans la cohorte bénéficiaient d'AAC pour des indications autres que celle de la cohorte, et pour lesquels il n'y avait pas de suivi de données cliniques.

Le nombre de flacons d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, distribuées par INRESA durant la dernière année de la cohorte et la première année de l'AAC avec PUT différant peu (respectivement 10203 et 9790 flacons), le nombre de patients exposés semble stable.

Durant la période de ce rapport allant du 19/01/2024 au 18/01/2025, 9801 flacons ont été distribués par INRESA.

D'après les données extraites de la plateforme e-saturne, 1182 patients ont initié un traitement par URSOFALK durant la période étudiée, âgés de 9 jours à 83 ans. L'âge moyen (49,8 mois) est différent de l'âge médian (13 mois). Cela peut s'expliquer par une forte proportion (41,3%) de très jeunes patients (moins de 6 mois) inclus sur la période.

Les indications d'initiation de traitement par URSOFALK sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Maladie toxique du foie avec cholestase	862	72,9
Prévention de la maladie veino-occlusive	289	24,5
Maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose	31	2,6
Total	1182	100

Les patients inclus durant cette période présentent majoritairement une maladie toxique du foie avec cholestase (72,9%).

Durant la période, 1371 renouvellements d'AAC ont été accordés, pour des patients âgés de 14 jours à 83 ans (âge moyen de 64,3 mois ou 5,3 ans et âge médian de 60,8 mois ou 5 ans).

Les indications de poursuite de traitement par URSOFALK sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Maladie toxique du foie avec cholestase	1266	92,3
Prévention de la maladie veino-occlusive	54	4
Maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose	51	3,7
Total	1371	100

Les données extraites de la plateforme e-saturne ne nous permettent pas d'identifier les patients ayant bénéficié d'un renouvellement d'AAC et d'exploiter les données cliniques avec précision.

Le nombre de patients exposés chaque mois ne peut pas être établi avec précision, car l'AAC avec PUT ne permet pas un suivi précis des patients actuellement traités ou en arrêt de traitement.

II.b. Données de pharmacovigilance recueillies sur la période

Sur la période étudiée, un cas de pharmacovigilance associé à un effet indésirable inattendu lié à l'acide ursodésoxycholique a été signalé en France, il s'agit d'un cas grave.

- **PV-20240704-2** : Patiente âgée de 29 ans, enceinte, traitée par acide ursodésoxycholique à la posologie de 2 g par jour depuis le 19/04/2024 dans l'indication cholestase de la grossesse. Elle a présenté une **cytolyse hépatique** légère (2N) le 25/04/2024, le traitement a été stoppé. L'évolution est inconnue. Le cas rapporte également une **exposition maternelle durant la grossesse**, aucune information n'a été transmise concernant le fœtus.

Aucun signalement de situation particulière ne nous a été déclaré.

II.c. Données de pharmacovigilance recueillies sur la période cumulée

Sur la période cumulée, un cas de pharmacovigilance associé à un effet indésirable lié à l'acide ursodésoxycholique a été signalé en France, il s'agit du cas grave décrit dans la période **PV-20240704-2**, rapportant également une exposition maternelle durant la grossesse.

Un cas issu de la littérature et rapportant un effet thérapeutique non satisfaisant lié à l'acide ursodésoxycholique a été identifié (Gardin *et al.*, PV-20231212-1) :

- Etude rétrospective décrivant la réponse à un traitement par acide cholique de 16 patients atteints d'une déficience en Δ^4 -3-oxo-5 β -réductase, souffrant de jaunisse et/ou hépatomégalie et/ou splénomégalie. Parmi ces 16 patients, 15 ont précédemment reçu un traitement par acide ursodésoxycholique afin de traiter la jaunisse et les symptômes hépatiques. Pour 8 d'entre eux, dont 2 patients français identifiés, **l'effet thérapeutique de l'acide ursodésoxycholique n'a pas été satisfaisant.**

Aucun décès lié au traitement n'a été signalé.

III. Conclusion

Dans le cadre de l'AAC avec PUT, sur la période du 19/01/2024 au 18/01/2025, un cas grave de pharmacovigilance associé à un effet indésirable inattendu et une exposition maternelle durant la grossesse concernant une patiente française a été rapporté.

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'AAC avec PUT URSOFALK et de la recherche bibliographique ne remettent pas en cause le rapport bénéfique/risque de l'acide ursodésoxycholique dans l'indication de l'AAC.

Références :

Gardin A, Ruiz M, Beime J, Cananzi M, Rathert M, Rohmer B, Grabhorn E, Almes M, Logarajah V, Peña-Quintana L, Casswall T, Darmellah-Remil A, Reyes-Domínguez A, Barkaoui E, Hierro L, Baquero-Montoya C, Baumann U, Fischler B, Gonzales E, Davit-Spraul A, Laplanche S, Jacquemin E. Δ^4 -3-oxo-5 β -reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Dec 7;18(1):383. doi: 10.1186/s13023-023-02984-z. PMID: 38062451; PMCID: PMC10704681.