Résumé du rapport de synthèse

ORPHACOL® (acide cholique) 50 mg, gélule

ORPHACOL® (acide cholique) 250 mg, gélule

Résumé Rapport n°1 Période du 02 août 2025 au 03 août 2026

Cadre de prescription compassionnelle

Suivi des patients nourrissons, enfants, adolescents âgés de 1 mois à 18 ans et adultes recevant ORPHACOL® (acide cholique) dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse

Table des matières

1 Introduction....3
2 Données recueillies dans le contexte du CPC....4
2.1 Caractéristiques des patients / prescripteurs....4
2.1.1 Suivi des patients....4
2.1.2 Caractéristiques générales des patients....4
2.1.3 Caractéristiques de la maladie....4
2.1.4 Caractéristiques des prescripteurs....4
2.2 Conditions d'utilisation du médicament....4
2.3 Données d'efficacité....5
2.3.1 Données d'efficacité clinique....5
2.3.2 Données d'efficacité biologique....6
2.4 Données nationales de pharmacovigilance....6
3 Conclusion....7

1 INTRODUCTION

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour Orphacol® dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT).
Ce CPC a été approuvé par l'ANSM le 29 juillet 2025 et est entré en vigueur le 02 août 2025. Ce résumé du premier rapport de synthèse annuel couvre la période du 02 août 2025 au 03 août 2026.

2 DONNEES RECUEILLIES DANS LE CONTEXTE DU CPC

Les patients doivent être régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement, comme suit : tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant les trois années suivantes et enfin, annuellement.
Les patients ayant débuté le traitement par Orphacol® avant l'entrée en vigueur du CPC, sont également suivis au titre du CPC.

2.1 Caractéristiques des patients / prescripteurs

2.1.1 Suivi des patients

Six patients (6) sont inclus dans le CPC et exposés à Orphacol®. Le traitement par Orphacol® a été initié au titre du CPC pour n=2, 33,3 % d'entre eux et avant le CPC pour n=4, 66,7 % d'entre eux.

La période totale de suivi (théorique renseignée par le prescripteur) varie de 3 à 63 mois. A la date du cut-off (03 août 2026), la durée moyenne (écart-type : ET) d'exposition à Orphacol® est de 36,22 (30,05) mois (correspondant à une médiane [Min ; Max] de 36,3 [0,9 ; 68,7] mois). Le traitement a été arrêté pour n=1 (16,7 % des patients) en raison d'une aggravation de la cholestase. Plus de détails sont fournis en section 2.4.

2.1.2 Caractéristiques générales des patients

A l'initiation d'Orphacol®, l'âge moyen (ET) était de 32,2 (20,9) ans avec un âge médian (Min ; Max) de 36 (0 ; 58) ans. Un seul patient (16,7%) était un nourrisson (de moins de deux ans), les autres, n=5 (83.3%) avaient 18 ans et plus. Aucun patient dans les tranches d'âge [2 – 12[ans et [12-18[ans n'a été inclus dans ce CPC. La majorité des patients (n=5, 83.3%) sont des hommes.

2.1.3 Caractéristiques de la maladie

Au diagnostic de la maladie, l'âge moyen (ET) était de 22,5 (15,9) ans avec un âge médian (Min ; Max) de 29 (0 ; 37) ans.
Le diagnostic de la maladie avait eu lieu dans un délai moyen (ET) précédant la mise en place d'Orphacol® de 9,76 (8,60) ans (correspondant à un délai médian [Min; Max] de 10,7 [0,1; 21,7] ans). Ce délai était de moins d'un an pour n=2 patients (33,3 %) et de plus de 5 ans pour n=4 patients (66,7 %). Ce délai est celui entre le diagnostic de la maladie et l'initiation d'Orphacol® et ne reflète pas le temps écoulé entre le diagnostic et la première prise en charge par acide biliaire, cette information n'ayant pas été recueillie dans le cadre du CPC.

Avant la mise en place du CPC, tous les patients avaient bénéficié d'un traitement par un autre acide biliaire. Chez tous les patients, Orphacol® a été administré seul (non associé à un autre acide biliaire). Certains patients ont reçu des doses quotidiennes de 750 mg, dépassant la dose maximale recommandée de 500 mg/jour.

2.1.4 Caractéristiques des prescripteurs

Les 6 patients du CPC sont suivis dans des centres hospitalo-universitaires (CHUs). Les spécialités des médecins prescripteurs sont : neurologie (n=3/6, 50 %), endocrinologie/métabolisme (n=2/6, 33,33 %) et hépato-pédiatrie (n=1/6, 16,6 %).

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

Le traitement par Orphacol® doit être administré sous la surveillance d'un médecin gastroentérologue/hépatologue (et gastroentérologue/hépatologue pédiatre dans le cas des patients

pédiatriques). D'après les conditions de prescription et de délivrance du CPC définies dans le PUT-SP, la prescription d'Orphacol® est hospitalière et les spécialités suivantes y sont autorisées : hépato-gastro-entérologie, neurologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition ou pédiatrie.
La dose recommandée dans le traitement de la XCT est de 5 à 15 mg/kg/jour, soit en une dose quotidienne unique, soit divisée en plusieurs prises, tant chez les adultes que chez les patients pédiatriques. Orphacol® gélules doit être pris au cours d'un repas chaque jour à peu près à la même heure, le matin et/ou le soir. La dose doit ensuite être ajustée pour obtenir l'effet souhaité en fonction des profils chromatographiques des acides biliaires sanguins et/ou urinaires et de leurs métabolites, de la concentration urinaire en acides biliaire alcools, de la concentration sanguine en cholestanol et des paramètres hépatiques. En général, pour une dose quotidienne, il est possible d'administrer jusqu'à 500 mg. Les patients doivent être suivis comme suit : tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant les trois ans qui suivent et annuellement par la suite. En cas de dépassement de la dose quotidienne de 500 mg, il convient de vérifier la fonction hépatique (ASAT, ALAT, γ--glutamyl-transpeptidase : γ-GTP et γ-glutamyl transférase : GGT) ainsi que les acides biliaires totaux. Il est toutefois à noter que la dose administrée ne doit pas dépasser les 15mg/kg/jour.
Dans le contexte de ce CPC, les doses administrées ont oscillé entre 5,5 mg/kg/jour et 10,9 mg/kg/jour.
Un dépassement de la dose journalière de 500 mg recommandée, atteignant les 750 mg, a été constaté chez 4 des 5 patients adultes de ce CPC. Toutefois, chez l'ensemble des patients concernés, la posologie est restée inférieure à la limite maximale de 15 mg/kg/j prévue. De nombreuses données de la littérature rapportent l'usage de cette dose.

2.3 Données d'efficacité

Les données d'efficacité ont été recueillies lors des visites de suivi des patients. Elles portent sur les données cliniques et biologiques : prélèvements sanguins et urinaires.

2.3.1 Données d'efficacité clinique

Les données d'efficacité clinique ont été recueillies lors des visites de suivi des patients et sont présentées telles que renseignées dans le CRF par les investigateurs/ARC.
Chez :

- Le patient 01-01 : lors des deux visites de suivi, une disparition de la diarrhée a été observée. Toutefois, une aggravation progressive de la marche pouvant être dûe à la sclérose en plaques associée a été constatée.
- Le patient 02-01 : une absence d'efficacité a été rapportée dans l'eCRF. Cette appréciation a été formulée dans un contexte de comorbidités associées, notamment un déficit en G6PD identifié chez ce patient, ainsi que d'une progression de certains symptômes considérée par l'investigateur comme indépendante du traitement par Orphacol®.
- Le patient 03-01 : une diminution de la diarrhée et une stabilité de l'état général ont été rapportées.
- Le patient 03-02 : lors des deux visites de suivi, une stabilité de l'état a été rapportée.
- Le patient 04-01 : une stéatose hépatique à été rapportée à M24 ; cette manifestation n'a ensuite plus été renseignée lors des visites de suivi à M36, M42 et M48. Un xanthome a été rapporté à M24 puis M48, traduisant la persistance de cette manifestation clinique au cours du suivi.
- Le patient 04-02 : une amélioration neurologique a été observée à M24. Des nausées matinales ont également été rapportées à 4 visites sur 5. Un xanthome a été documenté à 3 visites sur 5, traduisant la persistance de cette manifestation clinique au cours du suivi.

2.3.2 Données d'efficacité biologique

2.3.2.1 Dosages sanguins

Seul le cholestanol sérique a été dosé de façon répétée au cours du suivi. Les autres paramètres du profil chromatographique ont été évalués de manière plus ponctuelle. Cette hétérogénéité des dosages est cohérente avec la diversité des pratiques de suivi biologique rapportées chez les patients atteints de XCT traités par acide cholique et l'absence de recommandations standardisées concernant la surveillance systématique des biomarqueurs métaboliques.
Les concentrations de cholestanol sérique observées au cours du suivi montrent une diminution ou une stabilité globale des valeurs selon les patients.
Cette stabilité chez certains patients peut être interprétée au regard de l'exposition antérieure à un autre acide biliaire chez ces patients, pour lesquels le maintien du contrôle biologique constitue un objectif thérapeutique attendu.

2.3.2.2 Dosages urinaires

Les données urinaires demeurent très limitées au sein du CPC. Aucun dosage du 5β-cholestane-3α,7α,12α, 23S, 25-pentol n'a été rapporté et les autres paramètres du profil chromatographique n'ont été évalués que ponctuellement. Cette faible disponibilité des données ne permet pas de dégager de tendance d'évolution des biomarqueurs urinaires au cours du suivi.

2.4 Données nationales de pharmacovigilance

Un seul cas d'événement indésirable a été rapporté. Il s'agit d'une aggravation de la cholestase dans un contexte d'une XCT avec insuffisance hépatique et anémie hémolytique. D'après la conclusion du CIOMS cet événement est non relié au traitement par Orphacol®.
Au regard de l'ensemble des informations disponibles à la date de clôture des données du présent rapport, aucune donnée nouvelle ne remet en cause le rapport bénéfice-risque actuellement attendu de l'acide cholique dans le traitement des patients atteints de XCT.

3 CONCLUSION

Au cours de cette première année de mise en œuvre du CPC accordé le 29 juillet 2025, six patients atteints de XCT, majoritairement (n=5/6) des adultes (âge médian : 36 ans), ont été exposés à Orphacol®. Cette cohorte compte un nourrisson mais aucun enfant ni adolescent.

Le traitement par Orphacol® a été instauré au titre du CPC pour 33,3 % des patients et avant son entrée en vigueur pour 66,7 % d'entre eux. Tous les patients avaient reçu un autre acide biliaire (acide chénodésoxycholique ou acide ursodésoxycholique) avant leur passage à l'acide cholique. Les spécialités assurant le suivi des patients sont conformes à celles décrites dans le PUT-SP (hépato-gastro-entérologie, neurologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition ou pédiatrie). Le suivi a confirmé que les doses administrées étaient conformes aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-SP, avec une dose quotidienne n'excédant pas les 15 mg/kg/j.

Un seul cas d'aggravation de cholestase dans un contexte d'insuffisance hépatique a été rapporté chez un nourrisson, ayant conduit à l'arrêt du traitement puis à une transplantation hépatique. Le lien de causalité avec Orphacol® n'a pas été établi. Aucun autre événement de sécurité notable n'a été rapporté au cours de la période considérée. Par ailleurs, le dernier PSUR couvrant la période du 13 septembre 2023 au 12 septembre 2024 n'a pas mis en évidence de nouvelle information susceptible de modifier le profil de sécurité connu d'Orphacol®.

À la date du 03 août 2026, la durée médiane d'exposition à Orphacol® était de 36,3 mois, reflétant la présence de patients chez qui le traitement a été initié avant la mise en place du présent CPC.
Le diagnostic de la maladie avait eu lieu dans un délai moyen (ET) précédant la mise en place d'Orphacol® de 9,76 (8,60) ans (correspondant à un délai médian [Min; Max] de 10,7 [0,1; 21,7] ans). Ce laps de temps était de moins d'un an pour 33,3 % des patients et de plus de 5 ans pour une part plus importante (66,7 % d'entre eux). Les patients ayant tous été traités auparavant par un autre acide biliaire, ce délai n'est donc pas celui entre le diagnostic de la maladie et l'instauration d'un premier traitement.

Les données biologiques disponibles montrent des évolutions variables du cholestanol sérique selon les patients. Une diminution des concentrations a été observée chez certains patients tandis que d'autres ont présenté des valeurs globalement stables au cours du suivi. Aucun profil d'évolution défavorable récurrent n'a été identifié au sein de la population étudiée. Chez les patients précédemment traités par un autre acide biliaire, la stabilité des concentrations observées pourrait refléter le maintien du contrôle biologique obtenu avant l'instauration d'Orphacol®.
L'évolution du poids des patients a globalement été stables au cours du suivi. Les paramètres de fonction hépatique disponibles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité hépatique ou d'anomalie inattendue.

Les modalités de suivi biologique observées reflètent la pratique clinique dans les conditions de vie réelle dans une maladie rare telle que la XCT et demeurent hétérogènes entre les patients en l'absence de recommandations standardisées concernant la surveillance systématique des biomarqueurs métaboliques sous traitement.

Au regard des données disponibles à la date du 03 août 2026, aucun élément nouveau ne remet en cause le profil de sécurité ou le rapport bénéfice-risque actuellement connu d'Orphacol® dans le traitement de la XCT. Aucune modification du PUT-SP ne paraît justifiée sur la base des données recueillies au cours de cette première période de suivi.