



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. BYLVAY – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Dominique Debray en situation de conflit d'intérêts.

(Dominique Debray rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Dominique. Merci de t'être libérée pour nous apporter tes compétences sur le dossier BYLVAY. Ce dossier va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te donnerons la parole. Il y a aussi une contribution d'association, qui est l'association des Maladies du foie de l'enfant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une demande de prise en charge en ville et à l'hôpital de BYLVAY, dont la DCI est l'odevixibat. Ce médicament a obtenu une indication dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus. C'est une AMM européenne, avec une procédure centralisée, sous circonstances exceptionnelles.

C'est un produit qui avait également une ATU nominative en France accordée depuis avril 2021. Le produit est administré par voie orale et agit de manière sélective sur un transporteur sodium-dépendant d'acides biliaires situé au niveau hépato-entéro. L'idée est de réduire la réabsorption d'acides biliaires pour diminuer leur concentration. C'est un médicament d'une nouvelle classe pharmacothérapeutique.

Le traitement doit être instauré selon le RCP et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PFIC. Les conditions de prescription ont été précisées récemment. Je vous les donne, elles sont importantes. C'est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière et dont la prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en gastroentérologie.

La posologie recommandée initialement est de 40 microgrammes par kilogramme en une seule fois, le matin. Les gélules peuvent être soit ouvertes, et le contenu mélangé aux aliments, soit avalées entières. Après 3 mois, la posologie peut être augmentée à 120 microgrammes par kilogramme, et après 6 mois, en cas de non-réponse, le RCP préconise d'arrêter le traitement.

Je vais dire deux mots du besoin médical pour dire que les cholestases intrahépatiques progressives familiales sont des maladies monogéniques rares, sévères, qui se traduisent notamment par une cholestase, par un prurit sévère qui altère la qualité de vie. Il y a des complications, avec une évolution vers une insuffisance hépatocellulaire qui nécessitera, dans un nombre important de cas, une transplantation hépatique.

Il y a plusieurs sous-types de PFIC. Vous avez noté que dans l'AMM, il n'y a pas de sous-type précisé. Le laboratoire demande une prise en charge uniquement pour les sous-types 1 et 2, ce qui je pense, vous le verrez, est assez justifié au vu des données présentées.

Concernant la prise en charge actuelle, il est à noter qu'il y a un médicament qui, en France, dispose d'une AMM en cas de PFIC de type 3. Il s'agit de l'acide ursodésoxycholique. Il y a d'autres médicaments qui sont utilisés hors AMM. Généralement, le traitement médical symptomatique ne suffit pas, donc le recours à des actions chirurgicales doit être envisagé, notamment la dérivation biliaire, la transplantation hépatique. Au total, le besoin médical est mal couvert.

Concernant le dossier, alors que nous sommes là dans une maladie rare, on dispose ici d'une étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, donc un schéma d'étude tout à fait correct.

Les patients ont été randomisés dans trois bras. Ils pouvaient recevoir soit un placebo, et en pratique 20 patients ont été affectés dans ce bras, soit l'odevixibat à la posologie de 40 microgrammes par kilogramme - et il y avait 23 patients dans ce groupe - soit de l'odevixibat à 120 microgrammes par kilogramme, et il y avait 19 patients dans ce dernier groupe.

Parmi ces patients, 79 % ont été traités 24 semaines, qui était la durée requise pour l'évaluation du critère principal de jugement, qui était la réduction de la concentration d'acides biliaries. Je vais vite, si besoin il y aura des précisions.

Il y avait aussi un critère secondaire qui a priori a été géré statistiquement de façon tout à fait correcte, qui était la réduction du prurit. Il y avait de multiples critères secondaires, à caractère exploratoire.

Je ne détaille pas les résultats, mais ils sont en faveur de l'odevixibat pour les deux doses, sur les deux critères que j'ai évoqués, et des résultats favorables sont suggérés sur l'analyse des critères secondaires.

Je fais juste un point. Une analyse supplémentaire a été demandée notamment par la FDA sur la réduction de la concentration en acides biliaries avec une définition plus stricte et là encore, le résultat est en faveur de l'intervention.

Concernant les effets indésirables, ce sont principalement des troubles digestifs qui ont été observés. Le plan de gestion de risque fait état de diarrhées qui peuvent être cliniquement significatives ou graves et entraîner une déshydratation et un déséquilibre hydroélectrolytique. C'est dans les risques importants identifiés.

Dans les risques importants potentiels, il y a la notion d'hépatotoxicité. Ensuite, il y a évidemment des données à long terme qui seront attendues. L'AMM étant sous circonstances exceptionnelles, il y a en particulier des données au long cours attendues pour mieux caractériser la tolérance, compte tenu du nombre de patients inclus, et mieux évaluer l'effet sur les critères de morbidité et donc notamment les complications au long cours.

Parmi les questions que soulevait le dossier, il y avait le fait que les patients inclus dans l'étude sont principalement atteints des types 1 et 2, et que le choix de la posologie, 40 et 120 microgrammes, est plutôt mal étayé. Quelle posologie choisir ? Il y a par ailleurs le fait que le recul d'utilisation est assez limité, notamment pour évaluer la tolérance, et enfin que

des données sont attendues pour évaluer l'impact à long terme sur la qualité de vie et la morbidité notamment, avec en particulier un impact sur les options chirurgicales.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III. La population cible estimée est d'environ 200 patients par an. Nous avons fait appel au Professeur Dominique Debray, qui va pouvoir intervenir maintenant.

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y, Dominique.

Dominique Debray.- Je voulais confirmer tout ce qui vient d'être exposé.

Ce sont effectivement des maladies extrêmement rares. La PFIC1 est encore plus rare que la PFIC2. Ce sont des maladies de transmission autosomique récessive. Notamment la PFIC2, qui est plus fréquente, expose à un risque d'évolution vers la cirrhose et d'insuffisance hépatique relativement précoce. En général, dans la majorité des cas, le début est néonatal et la durée de vie avec le foie natif ne dépasse pas 10 ans. Ce sont des enfants qui, soit décèdent d'insuffisance hépatocellulaire, soit décèdent d'hépatocarcinomes et sont transplantés avant l'âge de 10 ans.

D'autre part, ce sont des maladies à l'origine d'un prurit extrêmement invalidant, insomniant, ce qui fait que les résultats de la transplantation hépatique ont amené à considérer celle-ci pour améliorer la qualité de vie de ces enfants avant le stade ultime d'insuffisance hépatocellulaire.

Je dirais que la majorité, pratiquement tous les enfants que nous suivons, sont greffés, soit pour une amélioration de la qualité de vie liée à une cholestase extrêmement sévère et un prurit invalidant, soit pour une insuffisance hépatocellulaire.

Il y a maintenant environ 15 ans, il est apparu que la dérivation biliaire externe chirurgicale, qui consiste à réaliser une cholécystectomie, ou en tout cas à mettre la vésicule à la peau pour drainer la bile à l'extérieur du corps et donc interrompre le cycle entérohépatique des acides biliaires, était une thérapeutique qui pouvait d'une part faire régresser le prurit et améliorer la qualité de vie, et qui d'autre part s'est avérée efficace chez les enfants avant le stade de cirrhose et d'insuffisance hépatocellulaire, au début précoce de l'évolution de leur maladie. Cela a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie, de prolonger la survie et de retarder l'échéance de la transplantation.

Cette intervention chirurgicale est pratiquée essentiellement chez les enfants PFIC2, avant le stade de cirrhose. C'est quand même une intervention chirurgicale lourde et il a été clairement démontré, et encore récemment publié, qu'elle allongeait considérablement la survie foie natif.

Finalement, BYLVAY est une thérapeutique qui a exactement le même objectif que la dérivation biliaire chirurgicale, qui interrompt le cycle entérohépatique, et dont les résultats attendus sur le moyen et le long terme nous paraissent pouvoir être équivalents à ceux de la dérivation biliaire externe. C'est donc un traitement qui permettrait d'éviter cette chirurgie, de retarder l'échéance de la transplantation hépatique pour bon nombre d'enfants, et surtout d'améliorer la qualité de vie.

Clairement, il apparaissait évident qu'il fallait réactualiser les études qui ont été réalisées chez ces enfants PFIC1 et PFIC2. D'ailleurs, cela a été réalisé pour d'autres maladies cholestatiques. Cela a été utilisé également pour le syndrome d'Alagille. Il est vrai que les résultats observés sont des résultats qui étaient des résultats espérés, c'est-à-dire de diminuer significativement la proportion d'acides biliaires circulants, et donc de confirmer l'efficacité thérapeutique en termes d'interruption du cycle entérohépatique, puisque c'était l'objectif primaire, et d'autre part de diminuer, voire faire régresser totalement le prurit chez ces enfants.

Évidemment, il n'y a pas beaucoup de recul dans ces études, mais ces données d'efficacité ont pu être démontrées de façon significative entre le groupe traité versus un groupe placebo. Je pense donc que les modalités de l'étude sont tout à fait satisfaisantes. Le nombre de patients n'est pas très important, évidemment, mais nous avons là une maladie extrêmement rare et n'ont été sélectionnés que des enfants qui avaient vraiment un prurit invalidant.

Il est vrai qu'à court terme, l'efficacité me semble avoir été correctement démontrée dans les études réalisées à présent pour ces indications, notamment la PFIC2. D'autre part, on peut espérer le même bénéfice qu'une dérivation biliaire chirurgicale, c'est-à-dire un ralentissement de la progression de la maladie fibrosante, et également retarder l'échéance de la transplantation hépatique qui pourra peut-être être évitée chez certains d'entre eux. Pour moi, c'est donc un apport important sur le plan thérapeutique pour ces maladies extrêmement rares et de pronostic extrêmement sévère.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous allons écouter Catherine pour l'association de patients.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je vais vous présenter la contribution de l'Association Maladies Foie Enfants qui regroupe 900 familles. Elle est agréée depuis 2014. Au niveau méthodologique, ce sont trois mères de famille qui ont des enfants touchés par la maladie qui ont créé un questionnaire envoyé aux adhérents, et les réponses amènent des indications très détaillées que vous avez dans cette contribution.

D'abord, les symptômes invalidants sont :

- le prurit, avec des réveils nocturnes, jamais de vrai repos ni d'apaisement pour l'enfant ;
- l'irritabilité ;
- des problèmes de concentration ;
- des difficultés à accepter le regard et les remarques des camarades à l'école ;
- un temps de repas très compliqué avec un prurit incessant.

Dans les autres symptômes, il y a :

- un retard de croissance ;

- un volume important de l'abdomen ayant pour conséquence un retard du développement psychomoteur et des difficultés motrices ;
- de l'ostéoporose ;
- des problèmes articulaires.

Les traitements sont douloureux avec des coûts financiers en reste à charge pour les parents.

Il y a également :

- des troubles du transit ;
- des problèmes respiratoires ;
- des pertes d'audition ;
- des pancréatites à répétition ;
- de bilans sanguins réguliers qui altèrent le capital veineux ;
- des traitements vitaminiques en injection intramusculaire, qui sont très douloureuses pour les enfants ;
- des traitements médicamenteux quotidiens très lourds ;
- des allergies importantes chez les enfants greffés.

Après, il y a des aides à la vie quotidienne, à l'école et à la maison, infirmières libérales, aides à domicile, kinésithérapeutes, psychomotriciennes, stomathérapeutes, diététiciennes, rééducation sensorielle, orthophonistes et psychologues.

Les activités sont très difficiles à maintenir pour ces enfants, la vie sociale en est altérée. « La vie est un combat sans fin. ». Je reprends des verbatim qui sont donnés, avec « un défaut de confiance en soi » pour la personne concernée. Les parents du jeune enfant décrivent une réelle difficulté à trouver des nounous pour faire garder leurs enfants, ce qui induit une rupture de la vie professionnelle d'un des deux parents.

Les stomies et appareillages spécifiques ne sont pas gérables au quotidien pour ces enfants, qui sont stigmatisés par ce handicap. Les familles évoquent aussi des difficultés pour aller chercher les médicaments dispensés uniquement dans les pharmacies hospitalières, parfois loin du domicile, et ouvertes uniquement à des horaires déterminés qui ne permettent pas aux parents qui travaillent d'aller les récupérer, ce qui les oblige à poser des journées de congé.

Chez le jeune adulte, ce sont des arrêts maladie répétés, des difficultés à l'embauche, pas d'emprunts bancaires pour ces personnes concernées.

Au niveau de l'entourage, il y a évidemment un impact. La liste des médicaments qui sont prescrits pour ces patients est très longue. Je vous laisse en prendre connaissance. C'est très complet. Cela va des vitamines à des antihistaminiques, à de la VENTOLINE, avec un suivi très

fréquent, avec des suivis échographiques, des bilans sanguins, un suivi psychologique, kinésithérapeutes et psychomotriciens.

Les attentes sont immenses pour ces familles, surtout en ce qui concerne le traitement du prurit parce qu'effectivement aujourd'hui il y a les dérivations pour réduire le prurit, mais ce sont surtout des greffes pour l'améliorer, comme cela a été dit par l'experte qui nous a donné la contribution.

Au quotidien, ce qui est attendu par cette association, c'est le traitement efficace du prurit, qui ne permet pas une vie au quotidien de ces personnes. Les médicaments actuels n'apportent pas de soulagement significatif à ces enfants. J'en ai terminé.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Catherine. Nous avons quelques questions et peut-être d'abord des commentaires de Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, Dominique. C'est la démonstration quand même que pour une maladie rare, les cliniciens sont capables de monter une belle étude randomisée. Je félicite les hépatologues d'enfants d'avoir fait ce travail. Nous aimerions bien que d'autres spécialistes puissent en faire autant. Il n'y a vraiment rien à dire sur la méthodologie.

Vous avez testé cela contre placebo, et cela se comprend étant donnée l'efficacité du médicament, mais même si c'est très embêtant puisque c'est en fait la vésicule à la peau, avec une perte de liquide tous les jours et des poches à changer, cette dérivation biliaire n'était-elle pas le comparateur cliniquement pertinent de l'étude ?

Dominique Debray.- Oui, effectivement, le comparateur aurait dû être la dérivation biliaire chirurgicale. Néanmoins, c'est une intervention extrêmement invasive, qui expose à des complications chirurgicales, et dont les indications sont posées un peu au cas par cas. Je pense donc qu'il n'aurait pas été réalisable d'opérer la moitié des enfants et de proposer un traitement médical pour l'autre moitié. Ce n'est pas quelque chose qui éthiquement m'aurait semblé réalisable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je suis d'accord, mais il n'empêche que conceptuellement il y a un problème. Je suis tout à fait d'accord avec toi sur le fait qu'éthiquement, ce n'était pas acceptable. Avez-vous un registre là-dessus ? Tenez-vous déjà un registre ?

Dominique Debray.- Il y a un registre international, NAPPED, qui est coordonné par nos collègues hollandais à Kruiningen. Ce registre collige plus de 1 000 observations d'enfants PFIC1 et PFIC2, et a déjà fait l'objet d'une publication sur le PFIC2, et d'une autre qui est soumise, en cours, et acceptée d'ailleurs, pour le PFIC1.

C'est un registre plus épidémiologique, et c'est grâce à ce registre et à la proportion d'enfants ayant bénéficié d'une dérivation biliaire externe que les premiers résultats ont pu être colligés sur un nombre suffisant de patients parce que ce sont des maladies extrêmement rares, s'il y en a 200 en France, ce n'est pas beaucoup. Il a pu montrer l'amélioration et surtout l'allongement de la survie foie natif chez ceux qui avaient bénéficié d'une dérivation biliaire externe. Pour l'instant, ce registre se poursuit.

D'autre part, il y a un deuxième registre national qui est en train de se mettre en place. Pour les pathologies pédiatriques, nous sommes organisés en un réseau de centres de référence. Le centre de référence de l'atrésie des voies biliaires et des cholestases génétiques, dont le centre coordinateur est à Bicêtre, est coordonné par Emmanuel Gonzales. Nous sommes plusieurs centres, à Necker nous sommes site constitutif, à Lyon également. Il y a également une répartition géographique de 5 à 6 centres de compétence. Nous avons mis en place un registre national pour les cholestases génétiques. Il existe déjà un registre pour les atrésies des voies biliaires et là, il y a un registre pour les cholestases génétiques qui va bien sûr inclure toutes les PFIC et qui doit être débuté sous peu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bravo.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Nous avons une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question sans doute naïve pour Madame Debray. Ce médicament inhibe la réabsorption des sels biliaires par action sur un transporteur spécifique. C'est un médicament qui n'est pas spécifique des pathologies rares pédiatriques concernées, mais qui pourrait être utilisé dans toutes les pathologies cholestatiques, y compris de l'adulte, et on s'étonne un peu qu'il entre par ce biais orphelin, mais en fait, ce n'est pas ma question.

Ma question plus précise est qu'il existe déjà, de très longue date, un médicament qui inhibe la réabsorption des sels biliaires, qui est la cholestyramine, que l'on peut utiliser chez l'adulte. Je voulais savoir si vous utilisiez, dans ces pathologies singulières, la cholestyramine puisqu'elle n'est pas du tout mentionnée dans les études. Si c'était le cas, ne serait-ce pas un comparateur pertinent ?

Dominique Debray.- Vous avez tout à fait raison de soulever ce point, puisque dans les pays anglo-saxons, lorsqu'on regarde les réunions et les traitements du prurit, la cholestyramine reste encore très utilisée comme traitement de première intention pour traiter le prurit des enfants. Je parle du domaine que je connais, donc en pédiatrie, pour les prurits d'origine cholestatique.

Nous en avons l'expérience, et je l'ai eue aussi. Nous avons largement utilisé la cholestyramine, dont l'efficacité était relativement faible. Nous avons eu, dans ces maladies-là, avec l'essai de cholestyramine pour les PFIC notamment, peu de résultats positifs et surtout des complications de type acidose métabolique.

Dans les PFIC2, l'atteinte est purement hépatique mais dans le PFIC1, il y a une atteinte extra-hépatique, qui a été évoquée d'ailleurs par l'association de patients. Il peut y avoir des atteintes ORL, de la surdité, et des atteintes pancréatiques. Ce sont des enfants qui ont de très gros retards de croissance, plus que les PFIC2, et nous avons des acidoses métaboliques induites par la cholestyramine absolument épouvantables. Nous avons donc abandonné l'utilisation de la cholestyramine au prix de la rifampicine, qui s'est avérée peut-être accompagnée de moins d'effets secondaires et plus efficace, bien que là, aussi, l'efficacité soit assez faible pour les PFIC.

C'est sûr que l'on aurait pu choisir d'autres comparateurs, mais je tiens à dire que dans les études qui ont été réalisées avec BYLVAY, le traitement du prurit de base des enfants était maintenu. En fait, dans le groupe contrôle, ceux qui prenaient de l'acide ursodésoxycholique, comme dans le groupe traité, poursuivaient leur traitement. De même, ceux qui étaient sous RIFADINE poursuivaient la RIFADINE. Il y avait déjà le traitement que l'on utilise en première intention. Ils sont tous sous acide ursodésoxycholique et on leur met à tous de la RIFADINE, et là les traitements étaient poursuivis.

Hugues Blondon, membre de la CT.- A priori, il n'y avait pas de cholestyramine. Je n'ai pas vu la cholestyramine dans l'étude.

Dominique Debray.- Non, parce qu'on ne l'utilise plus en France, et de moins en moins dans les pays européens parce que ça ne s'avère pas efficace.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Du coup, le BYLVAY inhibe aussi l'absorption de l'acide ursodésoxycholique. Il y a donc un certain paradoxe à utiliser les deux de façon concomitante.

Dominique Debray.- Le QUESTRAN chélate l'acide ursodésoxycholique, puisqu'il a une action purement intestinale tandis que l'acide ursodésoxycholique est pris par voie orale, et c'est un acide biliaire non conjugué dont l'absorption est passive. L'odevixibat inhibe le transport actif des acides biliaires au niveau iléal via le transporteur, donc je pense que l'acide ursodésoxycholique restait tout de même absorbé puisque c'est une absorption passive au départ. Après, effectivement, c'est [inaudible 2:48:49] dans le foie et cela peut être sécrété et inhibé. En tout cas, il était autorisé de le poursuivre dans les deux groupes de patients.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Bernard Guillot ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Bonjour et merci pour votre rapport, Madame. J'ai trois questions. Je suis un peu surpris par l'absence d'effet dose et sur le fait que cela ait l'air de mieux marcher à la dose de 40 qu'à la dose de 120, que ce soit sur le critère de jugement principal ou sur le premier critère de jugement secondaire qu'est le prurit. Je voulais donc avoir votre commentaire à-dessus.

Deuxièmement, le critère de jugement principal est-il vraiment un critère prédictif formel de l'évolution péjorative hépatique ? Cela me préoccupe.

Le critère clinique qui a été pris est analysé par un score qui est lié à l'observateur, pourquoi pas, je ne le connais pas, mais je ne sais pas trop quelle est la différence cliniquement pertinente entre l'avant/après chez un patient. Les résultats que l'on observe sont certes statistiquement significatifs, mais le sont-ils sur le plan clinique ? Ce sont les deux questions que je voulais vous poser.

Dominique Debray.- Effectivement, concernant l'étude comparative avec 40 microgrammes versus 120 microgrammes, il n'y avait pas de différence significative. Je pense que les premiers travaux réalisés avec une dose de 40 milligrammes avaient montré qu'il y avait une diminution significative des acides biliaires et que probablement, l'espoir était qu'en utilisant une dose supérieure on puisse avoir un effet supérieur.

Cela ne m'étonne pas plus que cela qu'il n'y ait pas de différence entre les doses. C'est peut-être aussi parce que les groupes sont trop petits. Si l'on avait eu des groupes plus importants, on aurait peut-être pu mettre en évidence une différence, mais cela ne me surprend pas. Dans la dérivation biliaire externe, on a une dérivation d'acide biliaire et on sait très bien qu'il y a quand même un flux d'acide biliaire qui persiste. Il n'y a pas une interruption totale du cycle entérohépatique. On a une efficacité variable d'un patient à l'autre. Dans une journée, on peut avoir plus de 6 ou 7 cycles entérohépatiques, donc je ne suis pas très étonnée que ce ne soit pas dose-dépendant et que l'on n'ait pas un médicament qui bloque tous les cycles.

Pour moi, il y a un effet inhibiteur qui va diminuer la réabsorption, mais très clairement il n'y a pas une interruption complète des cycles entérohépatiques. C'est vrai qu'il n'y avait pas de différence significative pour ces deux doses mais cela ne m'étonne pas plus que cela. Il y a pas mal de traitements pour lesquels on sait qu'il y a un effet inhibiteur et que malheureusement on atteint un plateau, et on a beau augmenter la dose, on n'a pas une meilleure efficacité.

La deuxième question était sur les acides biliaries. Les acides biliaries participent largement au prurit des maladies cholestatiques mais on sait bien qu'il y a bien d'autres substances pruritogènes et que ce n'est pas uniquement les acides biliaries. D'une manière générale, par analogie avec ce que l'on a pu observer avec la dérivation biliaire externe, chez les enfants chez qui on a vu le prurit régresser, il y a une diminution significative, de plus de 75 %, de leur taux d'acide biliaire sérique circulant. Je pense donc que c'était l'un des objectifs importants de ces études de démontrer que l'on obtenait également une diminution importante des acides biliaries circulants. On peut espérer, par analogie avec la dérivation biliaire externe, chez les enfants chez qui on a pu diminuer largement le taux d'acide biliaire circulant, une moindre rétention d'acide biliaire hépatique et une moindre progression de la fibrose.

Là, par expérience, et de ce qui a été publié, très clairement on a des enfants chez qui la maladie du foie n'a pas évolué ou progressé vers la cirrhose à partir du moment où la dérivation biliaire externe était efficace et où l'on diminuait de fait le prurit, mais également la rétention biliaire hépatique.

Sur la troisième remarque concernant le prurit, nous utilisons depuis toujours des échelles qui sont appréciées à la fois par le personnel soignant, la famille et les enfants pour attester de la diminution du prurit et d'une meilleure qualité du sommeil. Il y a un élément objectif évident, qui sont les lésions de grattage. Nous n'en avons pas parlé, mais ces enfants se grattent à sang de la tête au pied. Ils ont une peau complètement « liquinifiée » du fait des lésions de grattage qui sont majeures. Là, on voit aussi très clairement régresser ces lésions de grattage. Je ne sais pas si j'ai répondu à vos questions.

Floques Blondon, membre de la CT.- Partiellement.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'effet dose parce que le taux de répondeur est de 43 % sur la dose faible et de 21 % dans la dose forte, donc si je comprends bien, pour vous, c'est dû aux petits effectifs et au fait que la dose forte ne marcherait pas mieux que la dose faible, et que la fluctuation observée soit juste liée au hasard du fait des petits chiffres. Est-ce bien cela ?

Dominique Debray.- Je pense que les petits effectifs font qu'il est difficile de comparer des pourcentages, mais je pense qu'il y a peut-être un effet dose, qui arrive à un plateau où l'on n'obtient pas mieux. Finalement, ce que montrent ces études, c'est que l'on n'a pas un bénéfice à faire plus que 40 ou 50 microgrammes. Il n'y a pas eu d'étude plus poussée mais c'est vrai qu'il paraît logique de commencer le traitement à ces doses. On fait la même chose pour la RIFADINE, où l'on commence à 5 milligrammes par kilogramme, et quand cela ne marche pas, on passe à 10, puis à 15 puis à 20 et finalement, quand cela ne marche toujours pas, on arrête d'augmenter. À l'évidence, dans cette étude, il n'y a pas de bénéfice à utiliser des doses plus importantes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- À ce moment-là, ne faudrait-il pas modifier les conditions de prescription ? J'ai vu qu'il était écrit de commencer la dose faible, et si cela ne marche pas de passer à la dose forte. S'il n'y a pas d'effet dose, à ce moment-là ce n'est pas logique.

Dominique Debray.- On ne l'a pas vraiment démontré. On peut simplement constater qu'il n'y a pas eu d'effet dose. On a montré qu'il n'y avait pas plus d'événements indésirables non plus. Ce qu'il manque dans ces études, ce sont les observations individuelles. C'est toujours pareil. Y a-t-il des enfants pour qui cela ne marchait pas à 40 et pour qui cela a marché à 120 ?

Après, nous avons des résultats globaux qui montrent qu'il n'y a pas de différence significative. Mon sentiment est qu'il n'y a peut-être pas d'effet dose. À titre personnel, pour un patient que j'ai suivi, il n'y a pas eu de différence à 40 et 120. Ce sont de tout petits effectifs. De là à dire que l'on commence à 40 et qu'il ne faut pas augmenter, c'est quelque chose qu'en pratique on ne ferait pas, même si ce n'est pas scientifiquement prouvé. S'il n'y a pas d'événement indésirable majeur, le bénéfice au doute fait que l'on a envie d'augmenter la posologie jusqu'à cette dose maximale et d'arrêter le traitement s'il est inefficace, mais au moins, on saura que l'on a tout fait parce que l'étape suivante, c'est la dérivation biliaire externe, voire la transplantation.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai deux questions rapides d'ordre tout à fait pratique. Est-ce que la galénique actuelle te pose problème pour les petits ? D'autre part, n'es-tu pas ennuyée que l'AMM ne commence qu'à 6 mois ?

Dominique Debray.- Pour ce qui est de l'AMM à 6 mois, non. Le prurit ne devient évident qu'à partir de l'âge de 4 ou 5 mois. C'est-à-dire qu'il faut que les bébés puissent se gratter. Avant 6 mois, on a des petits signes, ils se grattent, ils se frottent le dos la nuit quand ils dorment, ils ont un sommeil un peu plus agité.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bien le problème. C'est qu'ils ne se grattent pas. C'est un truc qui m'ennuie beaucoup, ces histoires de prurit chez les tout-petits. On sait qu'ils ne savent pas se gratter. Cela me pose un problème éthique.

Dominique Debray.- Oui, mais comme ils n'ont pas inclus d'enfants de moins de 6 mois, nous n'avons pas de données avant 6 mois. En général, le diagnostic est fait dans les 6 premiers mois, dans les 2 ou 3 mois. Il me paraîtrait logique de commencer à les traiter par RIFADINE et de ne proposer ce traitement que chez ceux pour qui la RIFADINE ne permet pas de contrôler le prurit.

C'est pour cela que cela ne me choque pas, puisque ce traitement ne doit pas être proposé en première intention. Il doit rester un traitement de seconde intention, comme la dérivation biliaire externe. On les met sous acide ursodésoxycholique. C'est vrai qu'il y a moins d'efficacité que pour les PFIC3, mais il y en a chez qui on arrive à diminuer la cholestase. Ensuite, en cas d'échec et de prurit, on les met sous RIFADINE. En cas d'échec et de maintien de RIFADINE, nous utilisons la sertraline, que nous pourrions éventuellement ne pas utiliser pour passer directement au BYLVAY, mais pour moi, le BYLVAY n'est pas un traitement de première intention. Peut-être qu'il le deviendra, mais ce n'est pas le cas dans l'immédiat.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous avons un dernier commentaire de notre chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant l'effet dose, c'est un sujet et je pense qu'il faut être prudent dans l'interprétation. Il ne faut pas surinterpréter, les effectifs sont très limités. D'autre part, la FDA a validé les dosages 40 et 120. Enfin, l'AMM cadre assez bien les choses puisque c'est 3 mois à 40, et on peut augmenter à 120 si cela ne marche pas. Ensuite, à 6 mois on arrête si cela ne marche pas. Si c'est bien prescrit, le risque est assez limité d'autant que sur l'impact sur la tolérance, en étant prudent parce qu'il n'y a pas beaucoup de patients, cela ne semblait pas discriminant.

L'autre remarque concernait la démonstration sur le prurit. C'était une question importante aussi. C'est vrai que la question du critère secondaire et de la robustesse de la démonstration peut se poser. J'ai deux remarques. La première, c'est que là encore, la FDA a considéré que le critère de jugement principal était le prurit. Ils l'ont fait parce que c'était très pertinent, mais aussi parce qu'il y avait quand même eu un effort pour essayer de gérer ce critère secondaire de façon appropriée, notamment en termes de faux positif, avec une démarche statistique qui cherchait à limiter ce risque de faux positif. Les méthodologistes le confirment, donc on peut le saluer, c'est bien. C'était les deux remarques que je voulais faire.

J'ai une dernière remarque. Il y a une étude que nous n'avons pas citée. Il s'agit du suivi de l'étude comparative, qui pour le coup n'est plus comparative, par contre tous les patients reçoivent la dose de 120 microgrammes par kilogramme. Nous aurons des informations sur cette étude qui va durer 26 semaines de plus, qui est en cours, et qui apportera sûrement aussi des informations sur l'intérêt du dosage à 120 microgrammes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dominique, dans la stratégie thérapeutique, veux-tu que l'on mette qu'il faut commencer par un traitement par acide ursodésoxycholique et rifampicine avant d'initier BYLVAY ?

Dominique Debray.- Très clairement, dans l'état actuel, c'est ce que je proposerais, oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, c'est bien. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Penses-tu que ce soit l'avis de la communauté, en pratique ?

Dominique Debray.- Je ne sais pas parce que nous n'avons pas abordé ce point, puisque c'était toujours un des médicaments que nous avons utilisés à l'étude.

Néanmoins, il y a un grand nombre de patients que je suis, qui sont parfaitement bien sous RIFADINE, et qui n'ont pas participé à l'étude parce qu'ils n'avaient pas les indications. Ce ne sont pas tous les patients qui ont un prurit non contrôlé par la RIFADINE. C'est bien pour cette raison qu'ils ne sont pas tous dérivés. Il y a des formes sévères avec protéine tronquée, et là il n'y a pas d'expression donc c'est hors utilisation de BYLVAY, et d'ailleurs les dérivations biliaires de marchent pas, mais pour les autres types, on ne fait pas une dérivation biliaire externe. On la réserve à ceux qui ont un prurit invalidant, non contrôlé par les thérapeutiques médicales, et notamment la rifampicine. J'aurais tendance à placer le BYLVAY comme cela mais c'est à titre personnel, en tout cas.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est quand même dommage qu'il n'y ait pas eu ces comparateurs dans l'essai, USOLVAN, QUESTRAN, rifampicine.

Dominique Debray.- Ceux qui étaient dans l'essai étaient sous rifampicine.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais il est dommage qu'on n'ait pas fait ces comparateurs. L'essai a été fait avec des patients qui étaient éventuellement sous ces traitements et qui n'étaient pas contrôlés. L'essai aurait pu être différent.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois qu'il était construit comme un essai de deuxième ligne.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Add-on.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ils étaient tous non contrôlés, Dominique.

Dominique Debray.- Oui, les critères d'inclusions étaient qu'il fallait avoir un prurit sévère au-delà d'un score supérieur à 2 ou 3 et non contrôlé, bien sûr. Ce n'était que des prurits non contrôlés. Ceux qui étaient contrôlés sous RIFADINE ne rentraient pas dans l'étude. Il fallait qu'ils se grattent.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais te poser une dernière question. Est-ce que dans ton expérience ou celle des autres, bien que ce ne soit pas inclus dans cette étude, on a des informations sur le ralentissement de la progression de la maladie avec le traitement, indépendamment du prurit ?

Dominique Debray.- Non.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous n'avons aucune donnée là-dessus ?

Dominique Debray.- Non, nous n'avons pas d'étude, d'abord parce que c'est sur un recul de 1 an. Là, il y a une étude de suivi mais qui n'inclut pas de quantification de la fibrose, que ce soit par des tests non invasifs, par exemple Fibroscan, ou des biopsies hépatiques. Ce n'était pas du tout les objectifs de ces études donc nous n'aurons pas la réponse à court terme pour dire que cela ralentit la progression de la fibrose.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Combien de temps faudra-t-il ?

Dominique Debray.- Il faudra des observations à très long terme pour dire qu'il y aura moins de transplantés.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà, votre registre vous donnera le nombre de transplantés.

Dominique Debray.- Pour la dérivation biliaire externe, nous avons déjà ce sentiment, à la réserve près que ceux que l'on dérive sont ceux qui vont le mieux. Ceux qui ont une cirrhose vont directement à la transplantation, on ne les dérive pas. Pour la dérivation biliaire externe, on a une augmentation de la survie foie natif, nous sommes bien d'accord, mais on peut toujours se dire « oui, évidemment, parce que c'était les moins sévères versus ceux qui ont été transplantés, et ceux qui ont été transplantés et qui n'ont pas été dérivés c'est parce qu'ils étaient plus graves ».

À partir du moment où nous n'avons pas une étude de la dérivation externe chirurgicale versus placebo, nous n'aurons pas la réponse. Avec BYLVAY, nous aurons peut-être la réponse, dans quelques années, pour montrer que la survie foie natif de ceux qui ont été traités précocement est prolongée et est meilleure. Si dans 10 ans nous voyons qu'on ne les greffe plus, nous serons absolument ravis. Les études n'ont pas été conçues comme cela.

Pierre Cochat, le Président.- Merci de ton topo, Dominique. Bonne journée, au revoir.

(Dominique Debray quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Avez-vous encore des questions ou des commentaires ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis toujours gêné sur le prurit. Je suis quand même un peu étonné. Ils considèrent qu'une baisse d'un point sur leur échelle ObsRO fait partie des répondeurs. Ce sont des prurits extrêmement intenses, avec des lésions de grattage et je trouve qu'avec la baisse de 1 point, on va être dans la fluctuation presque naturelle du système, donc c'est un peu étonnant. Encore une fois, même si c'est significatif sur le plan statistique, je ne sais pas si cette amélioration du prurit est une amélioration vraiment importante cliniquement, avec quand même beaucoup de patients non répondeurs sur le prurit encore.

Je trouve que l'on reste un peu sur notre faim sur des critères plus robustes, en termes d'efficacité à moyen terme. Par contre, je rejoins Françoise sur le fait que c'est une maladie rare et qu'on a tout de même une étude contrôlée. Je ne suis pas très à l'aise avec ce dossier. C'est un médicament qu'il faut prendre en add-on, vraisemblablement, mais je suis un peu perplexe sur la cotation.

Pierre Cochat, le Président.- Elle a quand même bien insisté sur cette amélioration des lésions de grattage.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais dans le document préparatoire, ce n'est pas très clair parce que si on considère comme répondeurs les gens qui ont une baisse de 1 point de leur score évalué par les soignants, c'est très peu. Je ne sais pas combien de points fait cette échelle, je ne la connais pas.

Pierre Cochat, le Président.- C'est 5. C'est de 0 à 4.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela fait quand même 25 %.

Bernard Guillot, membre de la CT.- D'accord, c'est quand même 25 %.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bernard, pour toutes les maladies biliaires, on a une très bonne corrélation entre le prurit et les acides biliaires. On a des dosages d'acide biliaire, je suis d'accord que c'est un critère intermédiaire mais les dosages sont tous dans le même sens.

Bernard Guillot, membre de la CT.- J'ai compris que c'est prédictif. Ok. De toute façon, c'est de l'add-on.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est de l'add-on, elle nous l'a bien dit.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous sommes bien d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Le Bureau trouve que c'est quand même un beau produit dans une maladie rare, un beau développement, et proposait un ISP, et ça rentre dans les critères dans le cadre des maladies rares, un SMR important et une ASMR II, avec deux impératifs associés, à savoir la mise en place d'un registre, mais cela a l'air d'être fait, et l'instauration du traitement par une équipe spécialisée, ce qui semble forcément être le cas a priori. Nous voulions aussi suggérer une forme galénique plus adaptée à l'enfant, parce que pour ceux qui l'ont vu, ce sont des gélules et même si on peut voir les gélules, chez les petits de 6 mois ce n'est pas toujours très facile. S'il pouvait y avoir un effort galénique, ce serait encore mieux.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ils demandent une ASMR III et on a proposé une ASMR II ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ne trouves-tu pas qu'une ASMR II soit beaucoup sans que nous n'ayons de notion sur l'évolution de la maladie elle-même ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a un risque de dégradation de la maladie hépatique. Il y a plus de perturbations du bilan hépatique dans le groupe traité. C'est un point d'inquiétude.

Pierre Cochat, le Président.- Tu as raison, Hugues. Ce ne sont pas des points très importants d'hépatotoxicité non plus. Je ne sais pas si cela te gêne beaucoup.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est transitoire, ces altérations du bilan hépatique. C'est une ASMR II ou III et il est évident que nous aurions plus de II si nous avions l'évidence que l'on réduit les transplantations.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Pierre Cochat, le Président.- Le end point, c'est la transplantation réduite ou différée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, différée.

Pierre Cochat, le Président.- On avait proposé un II parce que nous trouvions que la quantité d'effet était importante, que l'innovation dans cette maladie était aussi importante et qu'on

comblait un vide thérapeutique, ou une insuffisance thérapeutique liée aux propositions actuelles.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un peu mieux que la dérivation biliaire externe, il n'y a pas photo.

Pierre Cochat, le Président.- C'est aussi pour cette raison que nous avons mis l'ISP.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela justifie l'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Cela peut être un ISP et une ASMR III.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est plus raisonnable.

Sarah Koné, pour la HAS.- J'ai un petit commentaire. En fait, il faut vous rappeler que le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint. Il faudra faire le miroir, parce qu'il ne veut que les types 1 et les types 2 parce qu'il a une AMM large et sa demande est cohérente avec les données qu'il a. C'est-à-dire qu'il n'y a aucun patient de type 3 dans l'essai clinique, mais comme l'AMM est large il faudra voter le miroir.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons pour les types 1 et 2 et miroir pour les autres.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai encore une question. Sommes-nous informés du développement de ce médicament dans d'autres pathologies ? A priori, c'est tout à fait non spécifique de ces pathologies extrêmement rares de l'enfant, qui sont la porte d'entrée du médicament dans le système de soins, mais il devrait être développé dans n'importe quelle pathologie cholestatique ou presque.

Pierre Cochat, le Président.- C'est une question que j'ai posée aussi au Bureau, mais a priori non, nous n'avons pas cette information.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je ne sais pas si tu l'as.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai précisé dans le document préparatoire qu'il y avait des investigations en cours dans d'autres indications, l'atrésie biliaire et le syndrome d'Alagille.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Toujours en pédiatrie, mais pas au-delà pour l'instant ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour l'atrésie biliaire, c'est l'étude BOLD, qui semble être enregistrée dans la base de données ClinicalTrials.gov. C'est une étude interventionnelle de phase 3 contrôlée contre placebo chez 200 enfants atteints d'atrésie biliaire ayant subi une hépato-porto-entérostomie de Kasai. Dans l'indication du syndrome d'Alagille, c'est l'étude ASSERT qui est enregistrée, une étude de phase 3 à nouveau contrôlée versus placebo randomisée qui étudie, chez 63 enfants atteints du syndrome d'Alagille, l'efficacité et la tolérance de l'odevixibat. Vous avez donc deux études qui sont annoncées par le laboratoire et enregistrées dans deux indications autres que celle-là.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On va peut-être attendre d'avoir des résultats pour donner une ASMR II.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et là encore, ce sont des indications de niche et c'est surprenant pour un médicament qui pourrait avoir une indication beaucoup plus large. Encore une fois, est-ce que c'est une stratégie commerciale ou est-ce qu'il y a un point physiopathologique que je n'ai pas compris ? Cette restriction d'hépatologie de niche me surprend beaucoup.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pour moi la réponse est dans ta question. Il a le statut de médicament orphelin. Le produit se positionne clairement dans les niches.

Hugues Blondon, membre de la CT.- D'accord, c'est pour cela. C'est un choix stratégique et pas physiopathologique.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce statut lui a permis de bénéficier d'une procédure accélérée, il a une AMM sous circonstances exceptionnelles. C'est la stratégie du laboratoire.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ont commencé par les PFIC parce que c'était le plus caricatural, et c'est vrai que les deux autres situations pour les atrésies et les Alagille sont proches, mais peut-être moins caricaturales.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et plus rares que les PFIC, je crois.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous votions sur cette base, en faisant un miroir pour les types 3.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 2 voix contre la reconnaissance d'un ISP. Dans le périmètre restreint, nous avons 22 voix pour un SMR important, 18 voix pour une ASMR de niveau III, 2 voix pour une ASMR de niveau IV et 2 voix pour une ASMR de niveau II. Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant dans les types 3. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR III pour les types 1 et 2, et donc un SMR insuffisant pour les types 3.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est bien un add-on, en deuxième intention ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, nous allons le préciser dans la stratégie thérapeutique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- L'ASMR III, c'est dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous n'avons pas d'élément de comparaison directe.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, puisque c'est en add-on.