



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 OCTOBRE 2021

odevixibat

BYLVAY 200, 400, 600, 1200 microgrammes, gélules

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

Avis défavorable au remboursement dans les autres types de PFIC.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement actuel des PFIC repose sur des thérapeutiques ayant une action non spécifique, utilisées pour lutter contre les symptômes et signes cliniques : apports nutritionnels, prévention des carences

vitaminiques, traitement des manifestations hépatiques dont le prurit sévère. Parmi les médicaments, sont utilisées hors AMM, l'acide ursodésoxycholique (sauf en cas de PFIC de type 3 où il dispose d'une AMM en France), la rifampicine, l'hydroxyzine, des antihistaminiques, la naltrexone. Aucun de ces médicaments n'a démontré d'effet à long terme et ne modifie le pronostic. Aussi, le recours à la chirurgie est nécessaire chez la plupart des patients, avec notamment la réalisation d'une dérivation biliaire externe, et la transplantation hépatique en dernier recours.

Le principal motif de recours à la dérivation biliaire est un prurit non contrôlé par les médicaments, notamment en cas de PFIC de type 2. De plus, les patients ayant eu une dérivation biliaire réussie peuvent toujours avoir des concentrations sériques en acides biliaires élevées et un prurit sévère.

En dernier recours, la transplantation hépatique est envisagée : elle supprime la cholestase chez les patients atteints de PFIC de types 1 et 2. Cependant, en cas de PFIC de type 1, des manifestations extrahépatiques peuvent survenir après transplantation.

On ne dispose donc pas de médicament spécifiquement indiqué en cas de PFIC (notamment de type 1 et 2, les plus fréquentes) et le besoin médical dans ces affections génétiques rares reste très important.

Place du médicament

Chez les patients atteints de PFIC de type 1 et 2, la Commission de la Transparence considère que BYLVAY (odevixibat) est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être prescrit en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine), lorsque le prescripteur juge nécessaire de poursuivre l'effort thérapeutique pour diminuer les concentrations sériques d'acides biliaires et/ou réduire le prurit afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Chez les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC de type 2 (odevixibat non efficace), et dans les autres types de PFIC, la place de BYLVAY (odevixibat) ne peut être déterminée faute de données cliniques.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	BYLVAY est indiqué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 6 mois et plus ¹ .
SMR	<p>IMPORTANT dans l'indication des patients de 6 mois et plus atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2).</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de PFIC.</p>
ASMR	<p>▸ Dans le périmètre de remboursement</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité méthodologique de l'étude (contrôlée, randomisée, double-aveugle) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'odevixibat dans la PFIC de type 1 et 2, <u>maladies génétiques très rares</u>, - la supériorité démontrée en termes d'efficacité de l'odevixibat, à la posologie de 40 µg/kg/j après 24 semaines de traitement en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine essentiellement, hors AMM), en comparaison au placebo sur la proportion de patients ayant eu une réduction des concentrations sériques d'acides biliaires (critère principal de jugement : 10/23 (43,5%) versus 0/20 (0%) sous placebo, p = 0,0015) et la proportion d'évaluations positives du prurit (critère secondaire : 58,31 % versus 28,74% sous placebo), - les données exploratoires suggérant une amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs aidants du fait de la réduction du prurit et, - le besoin médical important concernant l'amélioration du prurit relayé par l'association de patients ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données d'efficacité et de tolérance solides au-delà de 24 semaines, - les incertitudes sur l'effet du traitement pour supplanter ou différer le recours à la dérivation biliaire externe, et/ou à la transplantation hépatique ; <p>la Commission de la Transparence considère que BYLVAY (odevixibat) en association aux traitements médicamenteux actuellement utilisés tels que l'acide ursodésoxycholique (AUDC) ou la rifampicine (hors AMM) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des PFIC de type 1 et 2 (en dehors du sous-type BSEP3).</p> <p>▸ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement</p> <p>Sans objet.</p>
ISP	BYLVAY (odevixibat) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients atteints de PFIC de type 1 et 2, la Commission de la Transparence considère que BYLVAY (odevixibat) est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être prescrit en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine), lorsque le prescripteur juge nécessaire de poursuivre l'effort thérapeutique pour diminuer les concentrations sériques d'acides biliaires et/ou réduire le prurit afin d'améliorer la qualité de vie du patient.</p> <p>Chez les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC de type 2 (odevixibat non efficace), et dans les autres types de PFIC, la place de BYLVAY (odevixibat) ne peut être déterminée faute de données cliniques.</p>
Population cible	En France, la population cible de BYLVAY correspond aux patients de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 et est estimée à environ 200 patients.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez les patients de 6 mois et plus atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et 2, à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Recommandations	<p>► Demandes de données : La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de suivi en cours (date prévue de la remise du rapport à l'EMA : juillet 2023) et de toute autres donnée permettant d'apprécier l'impact du médicament sur la prise en charge des patients : recours à la dérivation biliaire différée, recours à la transplantation en particulier, notamment les données du registre de patients atteints de PFIC demandés par l'EMA (données d'efficacité et de tolérance attendues en 2028).</p> <p>► Conditionnement : La Commission souligne que la mise à disposition de BYLVAY (odevixibat) sous une forme galénique liquide serait plus adaptée à de jeunes enfants.</p>
-----------------	--

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité BYLVAY (odevixibat) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « BYLVAY est indiqué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois et plus ». Bien que BYLVAY (odevixibat) soit indiqué dans le traitement de tous les sous-types de PFIC, **le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir les PFIC de types 1 (PFIC1) et 2 sauf en cas de sous-type BSEP3 de PFIC2.** Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer BYLVAY (odevixibat) dans l'entièreté de l'AMM.

BYLVAY (odevixibat) dispose du statut de médicament orphelin le 17/07/2012. Il a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée accélérée PRIME), le 20 juillet 2021, sous circonstances exceptionnelles. Le laboratoire doit réaliser une étude clinique visant à « documenter l'efficacité à long terme et déterminer si le traitement par BYLVAY (odevixibat) retarde la chirurgie hépatique et/ou la transplantation hépatique chez les patients atteints de PFIC. »

En France, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative a été accordée par l'ANSM le 28 avril 2021 pour une durée de 3 mois pour traiter 1 patient de l'hôpital Bicêtre. A ce jour, une demande du CHU de Marseille pour traiter un patient est en cours d'autorisation.

L'odevixibat (BYLVAY), administré par voie orale, bloque de manière sélective et réversible le transporteur sodium-dépendant iléal d'acides biliaires (IBAT), d'où une action locale iléale en réduisant la réabsorption des acides biliaires, pour diminuer leurs concentrations dans la bile. L'odevixibat est un médicament d'une nouvelle classe pharmacothérapeutique.

02 INDICATION

« BYLVAY est indiqué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois et plus. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PFIC.

Posologie

La dose recommandée d'odevixibat est de 40 µg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin. L'odevixibat peut être pris avec ou sans nourriture.

Le tableau 1 indique le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 40 µg/kg/jour.

Tableau 1 : Nombre de gélules de BYLVAY nécessaires pour atteindre la dose nominale de 40 µg/kg/jour

Poids corporel (kg)	Nombre de gélules de 200 µg		Nombre de gélules de 400 µg
4 à < 7,5	1	Ou	N/A
7,5 à < 12,5	2	Ou	1
12,5 à < 17,5	3	Ou	N/A
17,5 à < 25,5	4	Ou	2
25,5 à < 35,5	6	Ou	3
35,5 à < 45,5	8	Ou	4
45,5 à < 55,5	10	Ou	5
≥ 55,5	12	Ou	6

La concentration/le nombre de gélules **en gras** est recommandé en fonction de la facilité d'administration.

Augmentation de la dose

Après instauration du traitement par l'odevixibat, la diminution du prurit et la réduction des taux sériques d'acides biliaires se fait de façon progressive chez certains patients. **Si une réponse clinique adéquate n'a pas été obtenue après 3 mois de traitement continu, la dose peut être augmentée à 120 µg/kg/jour.**

Le tableau 2 indique le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 120 µg/kg/jour, avec une dose quotidienne maximale de 7 200 µg par jour.

Tableau 2 : Nombre de gélules de BYLVAY nécessaires pour atteindre la dose nominale de 120 µg/kg/jour

Poids corporel (kg)	Nombre de gélules de 600 µg		Nombre de gélules de 1 200 µg
4 à < 7,5	1	Ou	N/A
7,5 à < 12,5	2	Ou	1
12,5 à < 17,5	3	Ou	N/A
17,5 à < 25,5	4	Ou	2
25,5 à < 35,5	6	Ou	3
35,5 à < 45,5	8	Ou	4
45,5 à < 55,5	10	Ou	5
≥ 55,5	12	Ou	6

La concentration/le nombre de gélules en gras est recommandé en fonction de la facilité d'administration.

Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique ne peut être établi après 6 mois de traitement quotidien continu par l'odevixibat.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour l'utilisation de l'odevixibat chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) nécessitant une hémodialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints de PFIC présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh). Une surveillance supplémentaire des effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque l'odevixibat est utilisé.

Mode d'administration

Les gélules de plus grande taille de 200 µg et 600 µg sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments mais elles peuvent aussi être avalées entières. Les gélules de plus petite taille de 400 µg et 1 200 µg sont destinées à être avalées entières mais peuvent aussi être ouvertes et

saupoudrées sur les aliments. Si la gélule doit être avalée entière, il convient d'informer le patient de la prendre avec un verre d'eau, le matin.

Dans le cas où les gélules sont ouvertes, le patient doit suivre les instructions suivantes:

- Déposer une petite quantité (30 ml ou 2 cuillères à soupe) d'aliments mous (yaourt, compote de pommes, porridge, purée de bananes, purée de carottes, crème dessert au chocolat ou riz au lait) dans un bol. Les aliments doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante.
- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans le bol d'aliments mous. La gélule doit être tapotée légèrement pour s'assurer que tous les granules en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Mélanger délicatement les granules aux aliments mous avec une cuillère.
- Administrer la totalité de la dose immédiatement après avoir mélangé. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
- Boire un verre d'eau après avoir pris la dose.
- Éliminer les enveloppes des gélules vides. »

04 BESOIN MEDICAL

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur les déficits de synthèse des acides biliaires primaires de 2019², la cholestase correspond à l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. Fréquente de manière transitoire en période néonatale en raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques de synthèse et de transport des acides biliaires (AB) dans le cycle entéro-hépatique (incidence estimée de 1/ 2 500 naissances), une cholestase qui persiste ou apparaît après 10 à 15 jours témoigne d'un état pathologique, et constitue la première cause d'hospitalisation dans un service d'hépatologie pédiatrique. De nombreuses étiologies peuvent provoquer une cholestase chez le nouveau-né et l'enfant². Les maladies génétiques responsables d'une cholestase hépatocytaire, primitivement cholestatiques, représenteraient 10 à 15 % des cholestases de l'enfant et sont un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000) de transmission autosomique récessive. **Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC, de type 1 à 6) sont des maladies monogéniques affectant de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides, évoluant vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique. Typiquement, elles sont caractérisées par une cholestase de début précoce (néonatal), un prurit sévère après quelques mois, une malabsorption des vitamines liposolubles et une activité sérique normale de la gamma glutamyl-transférase -GGT (sauf pour la PFIC-3), alors que les concentrations sériques d'AB sont augmentées.** L'existence d'atteintes extrahépatiques, l'intensité de la cytolyse hépatique, le taux d'alphafoetoprotéine et les résultats de l'étude immunohistologique de la biopsie hépatique permettent d'orienter vers le type de PFIC. Ces maladies sévères évoluent en général rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) nécessitant une transplantation hépatique.

Selon le rapport d'évaluation européen (EPAR³), on estime que la PFIC toucherait entre 1 enfant sur 50 000 à 100 000 nouveau-nés dans le monde. Sur la base d'une récente revue de la littérature sur la PFIC, y compris des publications décrivant les populations européennes et mondiales, la prévalence de la PFIC en Europe a été estimée à 0,07/10 000 personnes. Compte tenu d'une population de 520 millions, cela correspondrait à un nombre total de patients atteints de PFIC compris entre 4 000 et 5 000 patients au sein de l'Union économique européenne. Les deux sexes semblent également touchés. La PFIC représente 10 à 15 % des cas de cholestase chez l'enfant et 10 à 15 % des indications de transplantation hépatique chez l'enfant. Les PFIC1 et PFIC2 représentent approximativement les deux-tiers des cas de PFIC et la PFIC3 un tiers.

² Protocole National de Diagnostic et de Soins. Déficit de synthèse des acides biliaires primaires. Argumentaire. Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, Octobre 2019.

³ EPAR : Assessment Report. BYLVAY. Procedure No. EMA/H/C/004691/0000.

Diagnostic et formes cliniques

Selon l'EPAR, les PFIC entraînent toutes une cholestase intra-hépatique avec altération de la sécrétion et du transport des acides biliaires entraînant une accumulation des composants de la bile dans le foie, notamment la bilirubine et les acides biliaires. À mesure que les concentrations hépatiques de ces composants augmentent, ils sont excrétés dans la circulation systémique, entraînant un ictère et un prurit sévère. En raison des dommages hépatiques, la maladie conduit finalement à une hypertension portale, une insuffisance hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Un prurit important peut entraîner des mutilations cutanées sévères (souvent sanglantes), une perte de sommeil, de l'irritabilité, un manque d'attention et des performances scolaires altérées. L'âge d'apparition des symptômes dépend du sous-type de PFIC, la maladie survenant généralement pendant la petite enfance, avec des symptômes apparaissant à un âge médian d'environ 3 mois ; 78 % ont une jaunisse avant l'âge de 12 mois.

Le diagnostic de PFIC est confirmé et le sous-type identifié par analyse génétique. L'hypertension portale et la décompensation peuvent apparaître au cours de la première année de vie dans la PFIC2 ou la petite enfance dans la PFIC1. La malabsorption des graisses entraîne un poids et une taille inférieurs aux centiles normaux et une carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K). La progression varie selon le sous-type. Les patients atteints de PFIC2 et de cirrhose dès l'âge de 6 mois évoluent rapidement vers une cirrhose. Ceux atteints de PFIC1 ont généralement une progression plus lente, et chez ceux atteints de PFIC de type 3, la cirrhose est généralement identifiée au cours de la deuxième décennie de la vie.

La PFIC est de mauvais pronostic, avec une survie estimée à 10 ans pour un jeune patient sur deux et une espérance de vie maximum de 20 ans en l'absence de traitement chirurgical ou de transplantation hépatique. De nombreux patients atteints de PFIC évoluent vers une hépatopathie terminale et nécessitent une transplantation hépatique.

Prise en charge actuelle des PFIC

Traitement médical

- PFIC1 et PFIC2 : aucun médicament n'a l'AMM.

Le traitement se limite aux soins de support : accompagnement nutritionnel, prévention des carences vitaminiques et traitement symptomatique des troubles extrahépatiques, dont le prurit. Sont utilisés, hors AMM, l'acide ursodésoxycholique (UDCA), la rifampicine, l'hydroxyzine, des antihistaminiques et de la naltrexone. Selon l'EPAR, aucun de ces médicaments n'a d'effet sur le pronostic à long terme. Une minorité de patients ont une réponse transitoire à ces interventions.

- PFIC3 : en France, l'UDCA a l'AMM.

Il entraîne une amélioration des symptômes et des paramètres biochimiques hépatiques chez jusqu'à 50 % des patients selon l'EPAR. En cas de PFIC1 et 2, les effets sont moindres. L'effet préventif sur les complications hépatiques n'est pas établi dans des études cliniques contrôlées chez les patients atteints de PFIC1, PFIC2 ou PFIC3. La rifampicine inhibe l'absorption des acides biliaires dans les hépatocytes. Le mécanisme de son effet sur le prurit est inconnu.

Traitement chirurgical

Le traitement médical symptomatique étant rarement efficace au long cours, des options chirurgicales sont envisagées, notamment la dérivation biliaire (dérivation biliaire externe partielle [PEBD] ou l'exclusion iléale) et la transplantation hépatique. La survie chez les patients atteints de PFIC ne subissant pas de dérivation biliaire chirurgicale ou de transplantation hépatique est de 50 % à 10 ans et inférieure à 10 % à 20 ans.

Le prurit résistant au traitement est la principale indication de la **dérivation biliaire chirurgicale**, en particulier chez les patients atteints de PFIC2 où il est répertorié comme indication chirurgicale chez 89 % des patients. Cette option chirurgicale peut retarder ou éliminer la nécessité d'une transplantation hépatique et améliorer le prurit associé à la PFIC chez certains patients. Elle entraîne des réductions rapides et spectaculaires des acides biliaires sériques et du prurit, ainsi que des améliorations des troubles du sommeil et, à long terme, elle est associée à moins de fibrose et à un rattrapage de la croissance linéaire sur 1 à 2 ans. La dérivation biliaire chirurgicale sur la survie à long terme du foie natif est corrélée à la réduction des acides biliaires sériques observée après la

chirurgie [van Wessel 2019a ; van Wessel 2020]. Chez de nombreux patients, la dérivation biliaire n'est pas un traitement suffisant en raison d'un prurit réfractaire ou d'une maladie du foie en phase terminale. Une élévation continue des acides biliaires sériques et un prurit sont également observés chez certains patients après une chirurgie de dérivation biliaire. De plus, la procédure est invasive, avec des complications liées à la stomie externe et qui nécessitent une reprise chirurgicale et une dérivation biliaire, avec apparition d'une angiocholite postopératoire. Un risque de déshydratation et d'hyponatrémie graves sont aussi rapportés.

La transplantation hépatique est rarement évitée malgré la dérivation biliaire. Elle est envisagée en cas d'hépatopathie terminale, de carcinome hépatocellulaire, d'échec au traitement médical et/ou à la chirurgie de dérivation biliaire et en cas de prurit réfractaire avec altération marquée de la qualité de vie. Elle concernerait au moins 40 % des patients atteints de PFIC1 et PFIC2. Selon une grande série de cas récente rapportée dans l'EPAR, 30% d'une cohorte de patients atteints de PFIC2 avaient subi une greffe du foie 2,4 ans (médiane) après la dérivation biliaire chirurgicale et à 18 ans, seulement 32% des patients atteints de PFIC2 étaient vivants avec un foie natif.

La transplantation hépatique peut supprimer la cholestase chez les patients atteints de PFIC1 et PFIC2. Mais son effet reste insatisfaisant chez de nombreux patients atteints de PFIC1, du fait de manifestations extrahépatiques, de rejet d'organe, des complications et des risques associés aux traitements immunosuppresseurs chroniques. De plus, en cas de PFIC1, elle peut aggraver les manifestations extrahépatiques, telles que la diarrhée et la petite taille. L'augmentation de la sécrétion d'acides biliaires dans les selles post-greffe provoque une diarrhée osmotique à haut volume qui a un impact significatif sur la qualité de vie ; une diarrhée osmotique importante est souvent associée à une stéatose hépatique sévère et/ou une stéatohépatite à l'origine d'une cirrhose nécessitant une retransplantation.

Les PFIC sont des maladies génétiques rares potentiellement mortelles associées à une morbidité et une dégradation de la qualité de vie importante. Le besoin médical est actuellement très mal couvert par les traitements disponibles. Il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés pour les patients pour lesquels les options de traitement sont limitées et restreintes à une intervention chirurgicale et à des thérapies médicales symptomatiques utilisées hors AMM, avec une efficacité limitée (taille et maintien de l'effet) en particulier en termes de soulagement du prurit.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement.

Les CCP de BYLVAY (odevixibat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en chez les patients âgés de 6 mois et plus dans « le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC). ».

05.1 Médicaments

En France, des spécialités à base d'acide ursodésoxycholique ont une AMM nationale dans la PFIC de type 3 (PFIC3).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non / en cours
DELURSAN 500 mg (acide ursodésoxycholique) TEVA SANTE	Non	<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 (<i>Low Phospholipid Associated Cholelithiasis</i>) - 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. 	15 février 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivité)	<p><u>Cholestases intrahépatiques chroniques</u> SMR important</p> <p><u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> SMR important uniquement chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.</p> <p><u>Lithiase biliaire du syndrome LPAC</u> SMR important.</p>	DELURSAN 500 mg 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	Oui
DELURSAN 250 et 500 mg (acide ursodésoxycholique) TEVA SANTE	Non	<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 (<i>Low Phospholipid Associated Cholelithiasis</i>) - Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une 	18 septembre 2013 (Renouvellement de l'inscription)	<p><u>Cholestases intrahépatiques chroniques</u> SMR important</p> <p><u>Lithiase biliaire cholestérolique et du syndrome LPAC</u> SMR 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>	NA	Oui

		vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie				
<p>DELURSAN 250 et 500 mg</p> <p>(acide ursodésoxycholique)</p> <p>TEVA SANTE</p>	Non	<p><u>Cholestase</u></p> <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. - Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans. <p><u>Lithiase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lithiase biliaire du syndrome LPAC (<i>Low Phospholipid Associated Choledithiasis</i>). - 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. » 	16 mai 2018 (Renouvellement de l'inscription et extension d'indication)	<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 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	Oui
<p>CHOLURSO 250 et 500 mg</p> <p>(acide ursodésoxycholique)</p> <p>MAYOLY SPINDLER</p>	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose biliaire primitive - Cholangite sclérosante primitive - Cholestase chronique de la mucoviscidose - Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III 	15 février 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivités)	<p>Important dans les cholestases intrahépatiques chroniques, ainsi que dans les lithiases biliaires symptomatique (uniquement chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie).</p>	ASMR V	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - Cholestase gravidique symptomatique - Lithiase biliaire du syndrome LPAC (<i>Low Phospholipid Associated Cholelithiasis</i>) - Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléroatrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie. 	<p>4 mai 2018</p> <p>(Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Maintien du remboursement dans les mêmes conditions.</p>
--	--	--	--	--

1 *classe pharmaco-thérapeutique

2

3 Les spécialités suivantes sont utilisées hors AMM dans la PFIC et recommandées ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement
4 pertinents :

- 5 - CHOLURSO et DELURSAN (acide ursodésoxycholique ou AUDC) qui sont aussi utilisés en cas de PFIC1 et de PFIC2⁴.
- 6 - RIFADINE (rifampicine), antibiotique de la famille des rifamycines, utilisée dans la PFIC comme traitement symptomatique du prurit⁵.
- 7 - URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable (AUDC, laboratoire Inressa) dispose d'une ATUc depuis le 15/02/2018⁶ dans le traitement des
8 maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent avaler les
9 formes solides d'acide ursodésoxycholique.

10

⁴ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51(2):237-267.

⁵ Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018;42(2):103-109.

⁶ ATU/RTU - URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable - ANSM 2021. Cf. <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/ursofalk-250-mg-5-ml-suspension-buvable>.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

5.2.1 Dérivation biliaire

La dérivation biliaire a des effets cliniques et biochimiques bénéfiques dans la prise en charge de certains patients atteints de PFIC1 et PFIC2. Néanmoins, ce sont des procédures chirurgicales complexes associées à un risque et un impact significatif sur le patient/le soignant. La dérivation biliaire externe est une intervention invasive associée à un risque de complications péri-opératoires, et qui nécessite la mise en place d'une stomie (à vie). Le développement du drainage biliaire interne ne nécessite pas de stomie. Mais cette technique est récente avec des données sur son effet à long terme limitées. **La dérivation biliaire peut représenter une alternative à BYLVAY (odevixibat).** .

5.2.2 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est envisagée **en dernier recours** notamment si les patients ont un prurit réfractaire ayant un impact important sur la qualité de vie. Selon les données issues du consortium NAPPED^{7,8,9} le prurit réfractaire représenterait au moins les 2/3 des indications de transplantation hépatique chez les patients atteints de PFIC1¹⁰. En cas de PFIC2, un prurit réfractaire constitue également une indication fréquente de transplantation hépatique.

Les autres motifs sont la survenue d'une cirrhose décompensée en particulier par une insuffisance hépatique terminale et d'un carcinome hépatocellulaire.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BYLVAY (odevixibat) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau et ceux utilisés hors AMM, ainsi que la dérivation biliaire.

⁷ le consortium NAPPED a rassemblé des données de suivi à long terme sur la plus grande Cohorte de patients atteints de PFIC confirmés génétiquement dans 68 centres de référence de soin en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie.

⁸ van Wessel D, Thompson R, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol* 2020;73(1):84-93.

⁹ van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency [published online ahead of print, 2021 Mar 5]. *Hepatology* 2021;10.1002/hep.31787.

¹⁰ van Wessel DBE et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency [published online ahead of print, 2021 Mar 5]. *Hepatology* 2021;10.1002/hep.31787.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité BYLVAY (odevixibat) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 20/07/2021 avec pour indication le traitement du prurit chez les patients ayant une PFIC (' For the treatment of pruritus in patients 3 months of age and older, with progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC').

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Non	
Pays-Bas	Non	
Belgique	Non	
Espagne	Non	
Italie	Non	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BYLVAY (odevixibat) repose sur deux études cliniques (dont d'extension de l'étude pivot, toujours en cours) réalisées chez des patients atteints de cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC):

- une **étude pivot de phase 3 (A4250-005, « PEDFIC1 »)** contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, multicentrique, réalisée chez 62 enfants atteints de PFIC1 et PFIC2 sur une période de 24 semaines dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'odevixibat à deux doses quotidiennes différentes (40 et 120 µg/kg/jour) ;
- une **étude d'extension de phase 3 (A4250-008, « PEDFIC2 »)**, sans groupe contrôle, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme (72 semaines) de l'odevixibat à la dose quotidienne de 120 µg/kg/jour, chez environ 120 patients atteints de PFIC répartis en deux cohortes :
 - cohorte 1 : 54 patients âgés de 6 mois et plus atteints de PFIC1 et PFIC2 ayant participé à l'étude A4250-005 ;
 - cohorte 2, en cours de recrutement (N= environ 60 patients) de patients ayant un diagnostic de PFIC de tout type. A la date du cut-off du 15/07/2020), 17 patients avaient été inclus. La fin de recrutement est prévue pour fin 2021.
 - La fin de cette étude d'extension est prévue quand tous les patients inclus auront terminé les 72 semaines de traitement.

En France, BYLVAY peut faire l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative (cf. chapitre Données d'utilisation).

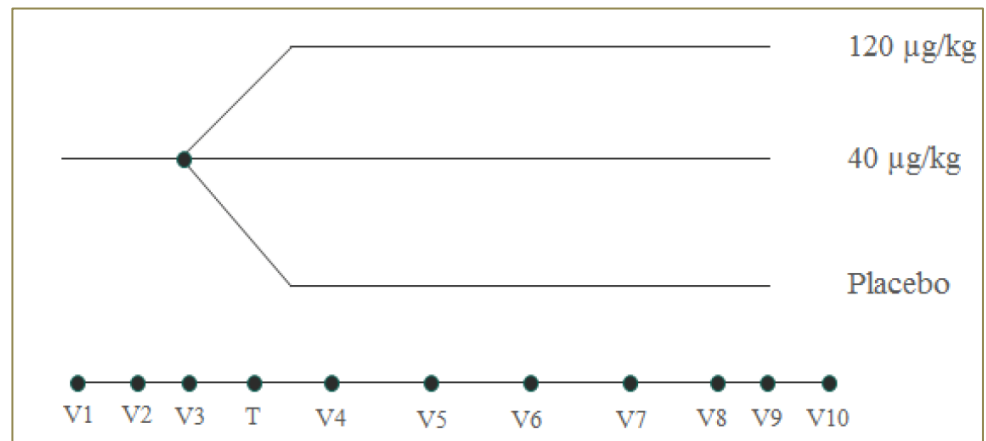
A noter qu'une étude de phase II d'escalade de doses (A4250-003), sans groupe contrôle, a évalué l'efficacité et la sécurité de l'odevixibat administré pendant 4 semaines chez 24 enfants ayant un prurit cholestatique de différentes étiologies possibles (identifiant *clinicaltrial.gov* : NCT02630875). Les résultats de cette étude ne sont pas détaillés compte tenu de la méthodologie.

Par ailleurs, il convient de souligner que si l'AMM a été attribuée quel que soit le type de PFIC, aucun patient avec le PFIC de type 3 n'a été inclus dans l'étude clinique randomisée en double aveugle.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude A4250-005

Référence	Etude A4250-005 (PEDFIC 1)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03566238.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'efficacité de l'odevixibat à deux doses quotidiennes différentes (40 et 120 µg/kg/jour) par rapport à un placebo chez des enfants atteints de PFIC de type 1 et 2 sur une période de 24 semaines. L'efficacité a été évaluée par la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 70% de la concentration d'acides biliaires sériques entre le début et la fin du traitement, ou atteignant un niveau ≤70 µmol/L (critère principal de jugement). Une évaluation de l'efficacité sur l'évolution du prurit a aussi été faite (critère secondaire).
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double -aveugle, en groupes parallèles. Deux facteurs de stratification ont été sélectionnés : le type de PFIC (type 1 et 2) et l'âge du patient (6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans, et 13 à ≤18 ans).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 1 ^{er} patient inclus : 16/05/2018 ; dernier patient inclus : 10/02/2020. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 juillet 2020 Etude conduite dans 33 centres répartis dans 14 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 5 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec un diagnostic clinique de PFIC1 ou PFIC2, d'au moins ≥ 6 mois (et au plus 18 ans) et un poids corporel supérieur à 5 kg ; - Confirmation génétique de la PFIC1 ou de la PFIC2 par l'identification de variants pathogènes bi alléliques dans les gènes ATP8B1 ou ABCB11 ; - Concentration élevée d'acides biliaires sériques ≥100 µmol/L ; - Antécédents de prurit important et observation par le soignant de lésions de grattage d'un score en moyenne ≥2 (sur une échelle de 0 à 4) d'après les données recueillies bi quotidiennement, dans un journal électronique, au cours des 2 semaines précédant la randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Variations pathologiques du gène <i>ABCB11</i> prédisant l'absence de protéine BSEP. - Antécédents médicaux ou présence d'autres types de maladies hépatique, notamment : atrésie biliaire ; cholestase intrahépatique bénigne récurrente (BRIC) ; cancer hépatique suspecté ou avéré ou métastases au foie à l'imagerie ; histopathologie sur biopsie du foie suggérant une autre étiologie de la cholestase non liée à la PFIC. - Antécédents médicaux ou présence actuelle de toute autre maladie ou affection connue pour interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme (des acides biliaires) ou l'excrétion de médicaments dans l'intestin, notamment, mais pas exclusivement, les maladies inflammatoires de l'intestin. - Antécédents médicaux ou de diarrhée chronique (>3 mois) nécessitant une intervention par voie IV. - Diagnostic antérieur confirmé d'infection par le VIH ou d'une autre infection présente et active, cliniquement significative, aiguë ou chronique, ou des antécédents médicaux d'un épisode majeur d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement anti-infectieux parentéral dans les 4 semaines suivant le début du traitement (jour 1) ou la fin du traitement anti-infectieux oral dans les 2 semaines précédant le début de la période de sélection.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<ul style="list-style-type: none"> - Aggravation des symptômes liés à la diarrhée - Non-observance majeure d'un patient ou d'un soignant (journal électronique et observance du médicament) ou violation du protocole.



T : contact par téléphone, V : visite

Figure 1 : schéma de l'étude A4250 -005 (PEDFIC 1)

Schéma de l'étude

Période de sélection : 8 semaines.

Lors de la première visite de sélection (V1), les patients et/ou leurs aidants ont reçu un journal électronique afin d'enregistrer les symptômes du prurit (démangeaisons et lésion de grattage) et les troubles du sommeil rapportés deux fois par jour par les aidants et les patients âgés de 8 ans et plus. Pour évaluer les symptômes du prurit et les troubles du sommeil, deux outils ont été développés :

- Patient-Reported Outcome (PRO) pour l'évaluation des démangeaisons et des troubles du sommeil (faite par les patients de plus de 8 ans ou les aidants des patients si moins de 8 ans)
- Observer-Reported Outcome (ObsRO) pour l'évaluation des lésions de grattage et des troubles du sommeil (faite par les aidants)

L'éligibilité à la randomisation était déterminée lors de la visite 3 (V3) à partir des données sur le prurit dans les 2 semaines précédant la V3, de la confirmation génétique et clinique du diagnostic de PFIC et des analyses biochimiques hépatiques des 2 premières visites.

Deux semaines après la V3, le patient/soignant a été contacté par téléphone pour évaluer la survenue d'éventuels effets indésirables.

Période de traitement : 24 semaines

Six visites à l'hôpital étaient organisées aux semaines 4 (V4), 8 (V5), 12 (V6), 18 (V7), 22 (V8) et 24 (V9, fin du traitement).

La dernière dose de l'odevixibat était administrée la veille de la V9. Lors de la V9, le patient avait la possibilité de s'inscrire à l'étude d'extension A4250-008 s'il répondait aux critères d'inclusion requis. Dans le cas où le patient était inclus dans l'étude A4250-008, la V9 était la dernière visite dans cette étude et la première dans l'étude A4250-008. Pour les patients n'ayant pas terminé l'étude, la V9 devait également être effectuée.

Période de suivi : 4 semaines.

La V10 avait lieu 28 jours après la V9 pour tous les patients qui n'étaient pas inclus dans l'étude A4250-008.

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir l'un des traitements suivants pendant 24 semaines :

- groupe 1 : odevixibat 40 µg/kg/j par voie orale en une prise par jour ;
- groupe 2 : odevixibat 120 µg/kg/j par voie orale en une prise par jour ;
- groupe 3 : placebo.

	<p>La désescalade de doses n'était pas prévue au protocole.</p> <p>Motifs d'interruption du traitement : diarrhée avec au moins un des signes suivants : selles très sanglantes, vomissements, déshydratation nécessitant un traitement avec réhydratation orale ou intraveineuse et/ou déséquilibres électrolytiques, fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) et/ou diarrhée persistante pendant 7 jours ou plus. Si les symptômes disparaissaient, le patient était autorisé à reprendre le traitement. Si la diarrhée réapparaissait dans la semaine qui suivait sans autre étiologie, le dosage devait être arrêté définitivement.</p> <p>Traitements concomitants : ils étaient autorisés si la posologie était stable depuis au moins 1 mois avant le recrutement : acide ursodésoxycholique (AUDC), rifampicine et des antihistaminiques.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 70% de la concentration d'acides biliaires sériques entre le début et la fin du traitement, ou atteignant un niveau $\leq 70 \mu\text{mol/L}$ (28,6 g/μmL) après 24 semaines de traitement, dans la population FAS (analyse ITT).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères secondaires d'efficacité :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. proportion d'évaluations positives du prurit selon les aidants au cours des 24 semaines de traitement (outil « ObsRO » pour Observer Reported Outcome). Contrairement à l'EMA, la FDA a considéré ce critère comme le critère de jugement principal de l'étude. Une méthode d'analyse prenant en compte la multiplicité a été appliquée (cf. ci-dessous) pour limiter le risque d'inflation du risque alpha. <p>Autres critères secondaires (exploratoires) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Variation entre le début du traitement et les semaines 12 et 24 de la concentration d'acides biliaires sériques, des ALAT et de la croissance. 3. Proportion de patients répondant aux scores du prurit à la semaine 12 et à la semaine 24 reportés par les patients (outil « PRO », pour <i>Patient-Reported Outcome</i>) et observés par les aidants (outil ObsRO, <i>Observer Reported Outcome</i>). 4. Variations des paramètres du sommeil mesurés avec les outils PRO et ObsRO à chaque intervalle de 4 semaines pendant toute la période de traitement. 5. Proportion d'évaluations répondant à la définition de l'évaluation positive du prurit reporté par le patient sur les 24 semaines de traitement (PRO). 6. Proportion d'évaluations répondant à la définition de l'évaluation positive du prurit observé par le soignant sur les semaines 0-4, 0-8, 0-12, 0-18, 0-24, respectivement, et à chaque intervalle de 4 semaines (ObsRO). 7. Proportion d'évaluations du matin et du soir séparément répondant à la définition de l'évaluation positive du prurit reporté par le soignant sur les semaines 0-4, 0-8, 0-12, 0-18, 0-24, respectivement, et à chaque intervalle de 4 semaines (ObsRO). 8. Nombre de patients subissant une chirurgie de dérivation biliaire ou une transplantation hépatique. 9. Proportion de patients pour lesquels une évaluation positive du prurit a été rendue dans plus de 50% des évaluations réalisées au cours des 24 semaines de traitement. 10. Évaluation de l'amélioration globale des symptômes aux semaines 4, 12 et 24, constatée par le patient, le soignant et le clinicien d'après les questionnaires d'impression global de changement (GIC) et d'impression global des symptômes (GIS). 11. Variation du taux d'acides biliaires sériques entre le début du traitement et la semaine 4. 12. Variation du prurit par l'observation des lésions de grattage par les aidants (ObsRO), à chaque intervalle de 4 semaines pendant toute la durée du traitement. 13. Variation du prurit à chaque intervalle de 4 semaines pendant toute la durée du traitement en termes de : <ol style="list-style-type: none"> a. Scores de gravité des démangeaisons et des lésions de grattage de la nuit mesurés le matin respectivement par les outils PRO et ObsRO

- b. Scores de gravité des démangeaisons et des lésions de grattage de la journée mesurés le soir respectivement par les outils PRO et ObsRO
 - c. Scores regroupés de prurit, incluant la gravité des démangeaisons reportés par les patients ≥ 8 ans et les lésions de grattages observés par les aidants pour les patients de moins de 8 ans, mesurés respectivement par les outils PRO et ObsRO
 - d. Paramètres du sommeil (par exemple, la fatigue et le nombre de réveils) mesurés par les outils PRO et ObsRO
14. Variation entre le début et la fin de la période de traitement de :
- e. Questionnaire de qualité de vie pédiatrique PedsQL
 - f. Autres marqueurs biochimiques et mesure de la synthèse des acides biliaires (autotaxine, p-C4)
 - g. Scores PELD/MELD, APRI et FIB-4
 - h. Stade de la fibrose hépatique tel qu'évalué par Fibroscan (si disponible)
15. Variation de la concentration sérique d'ALAT à la semaine 4 et variations de l'ASAT, de la GGT et de la bilirubine totale aux semaines 4, 12 et 24.
16. Variation entre le début et la fin du traitement du score des lésions de grattage moyen obtenu (ObsRO) au cours des deux dernières semaines avant la fin du traitement, évalué pour les patients ayant répondu oui et qui ont répondu non aux questions 1 ou 2 du sondage final.

Taille de l'échantillon

L'étude prévoyait de recruter 60 à 70 patients afin d'obtenir au moins 20 patients à évaluer dans chaque groupe.

Pour chaque critère de jugement, des simulations avec 5 000 itérations utilisant 20 patients par groupe ont été réalisées pour estimer la puissance après ajustement lié à la multiplicité, avec une erreur standard $< 0,7\%$ pour chaque puissance estimée.

Sur la base des données de l'étude de phase 2 (A4250-003), l'hypothèse a été faite que l'odevixibat induirait des effets similaires quelle que soit la dose.

Pour le critère de jugement principal (concentration sérique en acides biliaires)

Des distributions binomiales ont été utilisées pour simuler la proportion de patients répondeurs et estimer la puissance. Les proportions simulées ont été analysées à l'aide du test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) pour générer des valeurs de p unilatérales pour les comparaisons suivantes : les deux groupes d'odevixibat regroupés versus placebo, faible dose d'odevixibat versus placebo et forte dose d'odevixibat versus placebo.

En supposant qu'il y ait 60% de répondeurs dans les groupes odevixibat versus 10% dans le groupe placebo, la probabilité d'avoir une différence statistique en faveur d'un des deux groupes odevixibat après ajustement de la multiplicité était d'environ 94%. Les probabilités d'observer un résultat statistiquement significatif pour au moins un des deux groupes odevixibat ou pour les deux groupes étaient d'environ respectivement 99% et 91%.

Si les pourcentages de réponse étaient de 50% dans les groupes odevixibat et de 10% dans le groupe placebo, avec 20 patients par groupe, la probabilité d'observer un résultat statistiquement significatif pour un groupe des groupes de l'odevixibat était d'environ 82%. La probabilité de revendiquer une significativité pour au moins un groupe ou pour les deux groupes était d'environ 91% et 73%, respectivement.

Pour la proportion d'évaluations positives du prurit

Des distributions bêta-binomiales ont été utilisées pour les simulations de puissance. La taille de l'effet était de 1,0526 par rapport au calcul de la taille de l'échantillon initial en utilisant la variation par rapport au début du traitement comme critère d'évaluation. La même hypothèse concernant la taille d'effet a été prise pour le critère d'évaluation actuel pour la dose faible et la dose élevée par rapport au contrôle. Une différence de 15%, 20%, 25% et 30% dans la proportion d'évaluations positives du prurit a été prise en compte dans la simulation de puissance. Pour chaque différence, des proportions d'évaluations positives dans le groupe placebo allant de 15 à 35% ont été prises en compte. Par la suite, la proportion d'évaluations positives dans un groupe actif, la déviation standard, et les paramètres binomiaux bêta correspondants ont été calculés pour satisfaire la taille de l'effet supposée. Ces paramètres ont été utilisés pour simuler des résultats binaires corrélés pour chaque patient. Les

	<p>proportions simulées ont été analysées par ANCOVA pour générer des valeurs p unilatérales pour les comparaisons suivantes : les deux groupes d'odevixibat regroupés contre placebo, la faible dose contre placebo, et la forte dose contre placebo. La simulation dans chaque scénario a été répétée pour 5 000 itérations en utilisant la taille actuelle de l'échantillon de 20 patients par groupe.</p> <p>La puissance simulée pour revendiquer la significativité d'un groupe après ajustement de la multiplicité était assez cohérente dans les différents scénarios et était d'environ 89%. La probabilité de revendiquer une significativité pour au moins un groupe et pour les deux groupes était d'environ 95% et 83%, respectivement.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal : proportion de patients ayant une réduction d'au moins 70% de la concentration d'acides biliaires sériques : des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du test CMH stratifié.</p> <p>Analyse du premier critère de jugement secondaire : proportion d'évaluations positives du prurit pendant la période de traitement de 24 semaines. Elle a été évaluée avec l'outil ObsRO. Une évaluation positive du prurit a été définie comme un score de lésions de grattage ≤ 1 ou une baisse d'au moins 1 point du score par rapport à l'inclusion. Les évaluations du prurit du matin et du soir ont été incluses dans l'analyse. La moyenne de tous les scores du matin et du soir des 14 jours ayant précédé la première dose de l'odevixibat a été calculée pour obtenir le score du matin et du soir à l'inclusion. Le score à l'inclusion a été arrondi à un nombre entier pour évaluer les évaluations positives du prurit de l'analyse principale. Si le score moyen à l'inclusion d'un patient était ≤ 1, alors seul le critère « baisse d'un point par rapport à l'inclusion » a été utilisé pour déterminer si une évaluation du prurit était positive ou non pour l'analyse principale.</p> <p>Un modèle d'analyse de covariance ANCOVA a été utilisé incluant le groupe de traitement, les scores de prurit à l'inclusion arrondis du matin et du soir et les facteurs de stratification (type de PFIC et la catégorie d'âge). À chaque évaluation, le score du matin a été comparé à la moyenne arrondie du score du matin à l'inclusion, et le score du soir a été comparé à la moyenne arrondie du score du soir à l'inclusion. La moyenne des moindres carrés et l'erreur standard, la différence des moyennes des moindres carrés, les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs p (le cas échéant) entre les traitements et le placebo ont été résumés.</p> <p>En cas de doute sur les hypothèses du modèle, la normalité a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro Wilk et l'homogénéité des variances à l'aide du test de Levene. Pour le test de normalité, le test de Shapiro-Wilk a été effectué pour chaque groupe. La valeur p de chaque groupe a été combinée pour obtenir une valeur p globale sur la base du test de probabilité combiné de Fisher.</p> <p>Les évaluations manquantes ont été considérées « non positives ».</p> <p>Les évaluations du prurit pendant et après le traitement jusqu'au jour 168 (visite 9) sont incluses dans l'analyse. Les 336 évaluations prévues au cours des 24 semaines (168 jours \times 2 évaluations/jour) ont été incluses dans le dénominateur de la définition du critère de jugement (c'est-à-dire 24 semaines ou 168 jours pour chacune des évaluations matin et soir). Cependant, si la dernière évaluation du prurit pour un patient ayant terminé l'évaluation de la semaine 24 a été rapportée avant le jour 168 (visite 9), alors le dénominateur utilisé pour l'analyse était le dernier jour rapporté \times 2 et était déterminé pour les outils ObsRO et PRO séparément.</p> <p>Gestion de la multiplicité des analyses (deux doses et deux critères) Pour tenir compte de la multiplicité, une analyse poolée a été appliquée pour le critère de jugement primaire et le premier critère de jugement secondaire (prurit) pour contrôler le pourcentage d'erreur global unilatéral de type I à 0,025 pour la comparaison des 2 groupes de dose d'odevixibat par rapport au placebo. La première comparaison était le résultat regroupant les groupes 40 et 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ d'odevixibat par rapport au placebo. Si la valeur du test p unilatérale était $\leq 0,025$, les valeurs p unilatérales pour le groupe recevant la dose de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ par rapport au placebo et le groupe recevant la dose de 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ par rapport au placebo ont été calculées. Si les deux valeurs p individuelles étaient $\leq 0,025$, une différence significative du traitement était déclarée pour les deux groupes de dose. Si une seule</p>

valeur p était $\leq 0,025$, une différence significative du traitement était déclaré pour le groupe de dose correspondant.

En complément, des analyses de sensibilité ont été réalisées pour les principaux paramètres d'efficacité.

Analyse des autres critères de jugement secondaires

Des statistiques descriptives ont résumé les valeurs observées et les variations par rapport à l'inclusion pour chaque visite.

Analyses en sous-groupes prévues au protocole

Les analyses en sous-groupe du critère de jugement principal et de certains critères de jugement secondaires (variation à chaque visite des taux d'acides biliaires sériques, d'ALAT et de croissance) ont été effectuées :

- par groupe d'âge (6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans et 13 à 18 ans),
- par type de PFIC (1 et 2),
- par région (États-Unis, Europe et RdM),
- par sexe (homme et femme),
- par race (blanc et non-blanc),
- par ethnie (hispanique, non-hispanique et inconnue),
- par taux à l'inclusion des acides biliaires sériques (≥ 250 et < 250 $\mu\text{mol/L}$),
- par classification Child-Pugh (A, B, C),
- par type de BSEP des patients PFIC2
- et par l'utilisation d'AUDC et de rifampicine.

L'analyse n'était faite que si la taille de l'échantillon était ≥ 10 dans chaque groupe de traitement.

Population d'analyse

- Population FAS (Full Analysis Set) : population en intention de traiter modifiée (sauf réserve d'avoir reçu au moins une dose de traitement).
- Population SAS (Safety Analysis Set) : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de l'odevixibat. Les analyses de sécurité ont été réalisées sur la population SAS.
- Population PP (Per Protocol) : tous les patients de la population FAS avec exclusion de ceux ayant eu d'importantes déviations au protocole au cours de l'étude. La population PP a été utilisée pour les analyses du critère de jugement principal et du premier critère de jugement secondaire et certains paramètres secondaires.

Principaux amendements au protocole

Il n'y a pas eu d'amendements majeurs au protocole initial.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 62 patients ont été randomisés dans l'étude : 20 patients dans le groupe placebo, 23 dans le groupe traité par odevixibat à 40 $\mu\text{g/kg}$ et 19 dans le groupe traité par odevixibat à 120 $\mu\text{g/kg}$. Parmi eux, 49 (79%) ont été effectivement traités 24 semaines.

Pour les 13 patients restants :

- 11 patients ont été recrutés dans l'étude d'extension A4250-008 avant la fin des 24 semaines de traitement en raison de symptômes jugés trop intenses ; sont concernés 5 [25%] patients dans le groupe placebo, 4 [17%] dans le groupe odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/jour}$ et 2 [11%] dans le groupe odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/jour}$,
- 2 patients ont interrompu le traitement : l'un en raison d'une diarrhée (groupe 120 $\mu\text{g/kg/jour}$) et l'autre pour non-respect du traitement ou impossibilité de se rendre sur place (groupe 40 $\mu\text{g/kg/jour}$, 1/23, 4%).

Concernant les 11 patients ayant débuté l'étude A4250-008, tous ont arrêté le traitement prématurément pour manque d'efficacité : parmi les 4 patients du groupe odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/j}$, 3 se sont réinscrits à la semaine 12 et 1 à la semaine 18 ; les 2 patients du groupe odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/j}$ se sont réinscrits à la semaine 12. Ces 11 patients ont été considérés non-répondeurs pour le critère

de jugement principal (acides biliaires sériques) et pour le premier critère de jugement secondaire (prurit). Toutes les réponses relatives au prurit après le délai de réinscription ont été considérées comme négatives et la proportion d'évaluations positives du prurit a été calculée en utilisant le dénominateur 336 (c'est-à-dire 168 jours × 2).

Déviations majeures au protocole

Six patients (N=6, soit 10% des 62 randomisés) ont eu des déviations importantes au protocole ayant conduit à leur exclusion de l'analyse PP. L'incidence des déviations importantes a été similaire dans tous les groupes de traitement.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires dans les 3 groupes de traitement :

- âge médian : 3,2 ans. Les patients du groupe 120 µg/kg/jour étaient plus âgés (âge médian de 4,9 ans) que ceux des groupes placebo (2,8 ans) et odevixibat 40 µg/kg/jour (3,2 ans) ; la plupart des patients (47 sur 62, 76%) avaient entre 6 mois et 5 ans à leur inclusion ;
- un nombre limité de patients 10 (16%) étaient âgés de 8 ans et plus et étaient éligibles à remplir l'outil PRO.
- environ un tiers des patients a été recruté dans des centres européens (N = 35 ; 57%), 8 dans des centres aux États-Unis (13%) et 19 (31%) dans le reste du monde ;

Concernant la PFIC :

- les 62 patients ont tous eu une confirmation génétique du diagnostic de PFIC. **La plupart (45 patients, 73%) avait une PFIC2, 17 (27%) une PFIC1.**
- Le temps médian entre le diagnostic de la PFIC et l'inclusion a été de 1,5 ans. La majorité (60, 97%) avait des antécédents de prurit important et la plupart (42, 68%) avait des niveaux d'acides biliaires sériques >100 µmol/L (40,85 µg/mL) dans les 6 mois précédant leur inclusion. La plupart avait un retard de croissance.

Traitements à l'inclusion :

- la majorité des patients (N= 55, 89%) recevait de l'AUDC et/ou de la rifampicine, 50 patients (81%) étaient traités par AUDC et 41 (66%) par rifampicine et 55 (88,7%) par AUDC et rifampicine.

Les patients avaient une forme sévère de PFIC : près de la moitié de chaque groupe avait une concentration en acides biliaires dépassant le seuil de 250 µmol/L (≥102 µg/mL). Selon la classification de Child-Pugh, les 2/3 des patients avaient une cirrhose d'intensité légère et 1/3 une cirrhose d'intensité modérée et les niveaux médians des paramètres biochimiques hépatiques étaient élevés, notamment l'ALAT (65 U/L, environ 2 × LSN), l'ASAT (83,5 U/L, moins de 2 × LSN) et la bilirubine totale (36,8 µmol/L ; 2,2 mg/dL, 1,8 × LSN).

La fréquence des antécédents médicaux et chirurgicaux des patients était similaire entre les trois groupes de traitement. Les symptômes cliniques et biologiques sont caractéristiques des patients atteints de PFIC : principalement des carences en vitamines, un ictère, un prurit et un retard de croissance ; 8 (13%) patients avaient déjà subi une chirurgie des voies biliaires.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques de la PFIC à l'inclusion (FAS) de l'étude A4250-005

Paramètres	Placebo N=20	Odevixibat, une fois par jour			Total N=62
		40 µG/KG N=23	120 µG/KG N=19	Toutes doses confondues N=42	
Nombre d'années depuis le diagnostic de PFIC ^a					
Moyenne (DS)	2,84 (3,627)	2,28 (2,605)	3,66 (3,824)	2,91 (3,247)	2,89 (3,344)
Médiane	1,05	1,50	1,60	1,55	1,45
Min, Max	-0,1 ; 13,3	0,0 ; 9,0	-0,1 ; 11,9	-0,1 ; 11,9	-0,1 ; 13,3
Type de PFIC, n (%)					
Type 1	5 (25,0)	7 (30,4)	5 (26,3)	12 (28,6)	17 (27,4)
Type 2	15 (75,0)	16 (69,6)	14 (73,7)	30 (71,4)	45 (72,6)

Antécédents de prurit important selon l'investigateur, n (%)	19 (95,0)	22 (95,7)	19 (100,0)	41 (97,6)	60 (96,8)
Taux sérique d'acide biliaire >100 µmol/L dans les 6 mois précédent la sélection, n (%)					
Oui	12 (60,0)	16 (69,6)	14 (73,7)	30 (71,4)	42 (67,7)
Non	2 (10,0)	6 (26,1)	2 (10,5)	8 (19,0)	10 (16,1)
Sans objet	6 (30,0)	1 (4,3)	3 (15,8)	4 (9,5)	10 (16,1)
Traitement à l'inclusion :					
AUDC	18 (90,0)	19 (82,6)	13 (68,4)	32 (76,2)	50 (80,6)
Rifampicine	17 (85,0)	13 (56,5)	11 (57,9)	24 (57,1)	41 (66,1)
AUDC et/ou rifampicine	19 (95,0)	21 (91,3)	15 (78,9)	36 (85,7)	55 (88,7)

Max : maximum ; min : minimum ; PFIC : progressive familial intrahepatic cholestasis ; DS : déviation standard ; AUDC : acide ursodésoxycholique. Les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients dont les données ne sont pas manquantes. ^a Le nombre d'années depuis le diagnostic de la PFIC a été calculé entre la date du diagnostic et la date du consentement éclairé.

Résultats d'efficacité :

Tableau 4 : Populations d'analyse de l'étude A4250-005

Population d'analyse	Placebo N=20	odevixibat			Total N=62 N (%)
		40 µg/kg/j N=23	40 µg/kg/j N=19	Toutes doses confondues N=42	
Safety Analysis Set (SAS) N (%)	20 (100)	23 (100)	19 (100)	42 (100)	62 (100)
Full Analysis Set (FAS) N (%)	20 (100)	23 (100)	19 (100)	42 (100)	62 (100)
Per Protocol Analysis Set (PP) N (%)	18 (90)	21 (91)	17 (90)	38 (91)	56 (90)

Traitements concomitants durant la phase comparative de 24 semaines

Tous les patients inclus ont pris au moins un autre médicament durant cette phase : contre le prurit et une supplémentation en vitamines. En général, les types et l'utilisation de ces médicaments ont été similaires entre les trois groupes.

Dans le groupe placebo, l'AUDC a été administré à 90% des patients, contre 83% et 68% des patients dans les groupes odevixibat à 40 et 120 µg/kg/jour, respectivement. L'administration de rifampicine a été faite chez 90% des patients ayant reçu le placebo, contre 57% et 63% des patients des groupes odevixibat à 40 et 120 µg/kg/jour, respectivement.

Deux patients ont débuté un traitement par rifampicine pendant la période de traitement (déviations majeures au protocole). Dans le groupe placebo, un patient a débuté la rifampicine le 29^{ème} jour en raison d'un prurit et d'un événement indésirable grave avec insomnie et faible prise de poids ; il a été traité par rifampicine jusqu'à la 24^{ème} semaine et a terminé l'étude ; dans le groupe 120 µg/kg/j, un patient a débuté la rifampicine le 14^{ème} jour en raison d'un prurit sévère ; ce patient a interrompu son traitement précocement pour manque d'efficacité et a été transféré dans l'étude d'extension A4250-008 à la semaine 12.

L'observance aux traitements est comprise entre 80 et 100% chez la majorité des patients (≥88%).

► Critère de jugement principal : réduction de la concentration sérique en acides biliaires dans la population FAS

La proportion de patients répondeurs (la réponse étant définie par une diminution de la concentration d'au moins 70% ou une concentration < 70 µmol/L atteinte après 24 semaines de traitement) chez les patients recevant l'odevixibat a été statistiquement plus élevée que chez ceux recevant le placebo :

- aucun patient (0%) n'a été répondeur dans le groupe placebo (N = 20) ;
- la proportion de répondeurs a été de 33,3% (N = 14) pour les deux groupes odevixibat confondues (p nominal non ajusté pour test unilatéral = 0,0015) ;
- la proportion de répondeurs dans le groupe 40 µg/kg/j a été de 43,5% (N = 10 ; p nominal non ajusté = 0,0003)

- la proportion de répondeurs dans le groupe 120 µg/kg/j a été de 21,1% (N = 4 ; p nominal non ajusté = 0,0174).

NB. Selon une analyse *post hoc*, aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur la proportion de répondeurs aux acides biliaires sériques entre les 2 groupes odevixibat 40 et 120 µg/kg/j (CMH stratifié selon le type de PFIC, test bilatéral, $p = NS$). Après ajustement sur les facteurs de stratification, la différence n'était plus significative pour la comparaison odevixibat 120 µg/kg/j au placebo. Pour rappel, les 2 facteurs de stratification étaient : le type de PFIC (type 1 et 2) et l'âge du patient (6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans, et 13 à ≤18 ans).

L'ensemble des résultats est présenté au tableau 5

Tableau 5 : résultats du critère principal de jugement dans les différents groupes dans la population FAS de l'étude A4250-005

Statistique	Placebo N=20	odevixibat		
		40 µg/kg/j N=23	120 µg/kg/j N=19	Toutes doses confondues N=42
Répondeurs, n (%)	0	10 (43,5)	4 (21,1)	14 (33,3)
IC 95% ^a	(0,00 ; 16,84)	(23,19 ; 65,51)	(6,05 ; 45,57)	(19,57, 49,55)
Différence de proportion (odevixibat - placebo) sans ajustement pour les facteurs de stratification		0,435	0,211	0,333
IC 95% ^a		(0,2195, 0,6551)	(0,0210 ; 0,4557)	(0,0861 ; 0,4955)
Différence de proportion (odevixibat - placebo) après ajustement des facteurs de stratification		0,441	0,216	0,307
IC 95% ^b		(0,2361 ; 0,6464)	(-0,0050 ; 0,4380)	(0,1260 ; 0,4879)
Odds Ratio (Odevixibat/Placebo)		NC	NC	NC
IC 95% ^c		(4,228 ; -)	(1,002 ; -)	(2,767 ; -)
Valeur p non ajusté unilatéral ^d		0,0003	0,0174	0,0015
Valeur p ajusté unilatéral ^e		0,0015	0,0174	—

IC : intervalle de confiance ; NC : non calculable ; PFIC : cholestase intrahépatique familiale progressive.

a. L'IC exact Clopper-Pearson est indiqué pour le pourcentage de répondeurs, et l'IC exact non conditionnel est indiqué pour la différence de proportion sans ajustement sur les facteurs de stratification.

b. L'IC de Miettinen-Nurminen (score) est indiqué en tenant compte des facteurs de stratification.

c. L'IC exact est rapporté sur la base de Vollset, Hirji, et Elashoff en ajustant sur les facteurs de stratification.

d. Basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel en ajustant sur les facteurs de stratification (Type de PFIC).

e. Pour une dose individuelle, la valeur p ajustée a été calculée comme la valeur maximale de la valeur p non ajusté pour odevixibat toutes doses et la valeur p non ajustée pour la dose individuelle.

NB : Pour le critère de jugement principal, une procédure de test fermée a été utilisée pour comparer odevixibat toutes doses confondues et le placebo, puis odevixibat 40 µg/kg vs placebo et odevixibat 120 µg/kg vs placebo.

Les résultats dans la population PP ont été cohérents avec ceux de la population FAS.

► **Premier critère de jugement secondaire : proportions d'évaluations positives du prurit observées par les aidants (ObsRO) dans la population FAS**

Une évaluation positive du prurit a été définie comme un score de lésions de grattage ≤ 1 (mesuré par le soignant à partir de l'outil ObsRO) ou une baisse d'au moins 1 point du score par rapport à l'inclusion.

La proportion d'évaluations positives du prurit sur la totalité des évaluations du prurit (matin et soir) rapportées par le soignant dans le journal électronique, au cours des 24 semaines de traitement, a ensuite été calculée. Les résultats ont été les suivants :

- dans le groupe odevixibat, toutes doses confondues, plus de la moitié des évaluations réalisées au cours du suivi de 24 semaines ont été positives, et cette proportion d'évaluations positives a été significativement plus élevée (53,51% ; N = 41) que celle observée dans le groupe placebo (28,74% ; N = 20), p unilatéral non ajusté = 0,0019 ;
- l'analyse par groupe de traitement selon la dose de l'odevixibat a également montré des proportions d'évaluations positives significativement plus élevées que celle observée dans le groupe de patients traités par le placebo, respectivement de 58,3% (N = 23) dans le groupe odevixibat 40 µg/kg/jour (p unilatéral ajusté = 0,0019) et de 47,7% dans le groupe odevixibat 120 µg/kg/jour (N = 19 ; p unilatéral non ajusté et ajusté = 0,00163).

Les résultats sont présentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Proportion d'évaluation positive du prurit sur 24 semaines de traitement mesuré avec l'outil ObsRO dans la population FAS de l'étude A4250-005

Statistique	Placebo N=20	Odevixibat, une fois par jour		
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	Toutes doses confondues N=42
n	20	23	19	42
Moyenne (ES)	28,74 (5,209)	58,31 (6,205)	47,69 (8,110)	53,51 (5,006)
Médiane	23,35	60,12	45,51	58,04
Min, Max	0,9 ; 79,2	1,8 ; 97	0 ; 91,3	0,97
Moyenne des moindres carrés (ES) ^a	30,10 (9,119)	58,34 (8,580)	51,81 (9,459)	55,08 (7,639)
Différence des moyennes des moindres carrés (ES) (Odevixibat - Placebo) ^a		28,23 (9,182)	21,71 (9,892)	24,97 (8,240)
IC à 95% ^a		(9,83 ; 46,64)	(1,87 ; 41,54)	(8,45 ; 41,49)
Valeur p unilatérale non ajustée ^a		0,0016	0,0163	0,0019
Valeur p ajustée unilatérale ^b		0,0019	0,0163	
Valeur p pour le test de normalité ^c				0,0070
Valeur p pour le test d'homogénéité des variances ^d				0,3164 (NS)

ANCOVA : analyse de la covariance ; IC : intervalle de confiance ; max : maximum ; min : minimum ; PFIC : cholestase intra hépatique familiale progressive ; ES : erreur standard.

a. L'analyse était basée sur un modèle ANCOVA avec scores à l'inclusion arrondis du matin et du soir comme covariables, et le groupe de traitement et les facteurs de stratification (type de PFIC et catégorie d'âge) comme effets fixes.

b. Pour une dose individuelle, la valeur p ajustée est calculée comme la valeur maximale de la valeur p non ajustée pour odevixibat toutes doses confondues et la valeur p non ajustée pour la dose individuelle.

c. Le test de Shapiro-Wilk est effectué pour chaque groupe de traitement afin de dériver la valeur p. Puis 3 valeurs p sont combinées pour obtenir la valeur p globale basée sur le test de probabilité combiné de Fisher.

d. Basé sur le test de Levene.

Une analyse *post hoc* a été faite pour comparer les résultats entre les groupes 40 et 120 µg/kg/j d'odevixibat. Aucune différence n'a été mise en évidence au cours de la période de traitement de 24 semaines entre les deux doses.

L'analyse de la proportion d'évaluations positives du prurit faite dans la population PP pour le groupe odevixibat toutes doses confondues, et pour le seul groupe 40 µg/kg/j en comparaison au placebo, a confirmé les résultats de l'analyse faite dans la population FAS.

► Autres résultats

A la demande de l'EMA lors du « protocol assistance », des analyses ont été demandées afin d'évaluer l'efficacité de l'odevixibat sur la base de critères d'efficacité plus sévères sur la réduction des acides biliaires sériques. Suite aux données les plus récentes du consortium NAPPED¹¹, les auteurs ont mis en évidence l'intérêt pour les patients d'avoir une réduction de la concentration sérique en acides biliaires plus importantes que celles attendues dans l'étude pivot, avec un allongement attendu de la survie du foie natif. Des analyses complémentaires *post-hoc* ont donc été demandées pour évaluer les pourcentages de patients répondant aux critères suivants : réduction

¹¹ van Wessel D, Thompson R, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol 2020;73(1):84-93.

d'au moins 75% de la concentration des acides biliaires sériques par rapport à l'inclusion et des concentrations sériques en acides biliaires $\leq 65 \mu\text{mol/L}$ pour les PFIC1 ou $\leq 102 \mu\text{mol/L}$ pour les PFIC2 (en excluant les patients qui avaient des taux inférieurs à ces limites à l'inclusion).

Les résultats de ces analyses *post-hoc* ont confirmé l'efficacité de l'odevixibat sur la réduction significative de la concentration en acides biliaires sériques en comparaison au placebo, avec :

- 34,1% (14/41) de patients répondeurs pour le critère de réduction d'au moins 75% de la concentration en acides biliaires sériques dans le groupe odevixibat toutes doses confondues (43,5% (10/23) dans le groupe 40 $\mu\text{g/kg/j}$ et 22,2% (4/18) dans le groupe 120 $\mu\text{g/kg/j}$) en comparaison à aucun patient du groupe placebo ;
- 37,5% (15/40) de patients répondeurs sur le critère de réduction de la concentration $\leq 65 \mu\text{mol/L}$ pour les PFIC1 ou $\leq 102 \mu\text{mol/L}$ pour les PFIC2 dans le groupe odevixibat toutes doses confondues (45,5% (10/22) dans le groupe 40 $\mu\text{g/kg/j}$ et 27,8% (5/18) dans le groupe 120 $\mu\text{g/kg/j}$) en comparaison à aucun patient du groupe placebo.

▮ **Autres critères secondaires, exploratoires (pas de gestion de la multiplicité des analyses)**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests effectués, les résultats des autres critères secondaires sont exploratoires. Seuls sont rapportés à titre purement descriptif, les données explorant l'évolution de la croissance, des troubles du sommeil selon les aidants (ObsRO) ou les patients (PRO), et le recours éventuel à la chirurgie :

- Croissance : évolution des courbes de taille et de poids :

Tableau 7 : Evolution des paramètres de croissance après 24 semaines de traitement dans la population FAS de l'étude A4250-005

Paramètre	Placebo N=20		Odevixibat, une fois par semaine					
			40 $\mu\text{g/kg}$ N=23		120 $\mu\text{g/kg}$ N=19		Toutes doses confondues N=42	
	N	Moyenne (ES)	N	Moyenne (ES)	N	Moyenne (ES)	N	Moyenne (ES)
Taille (z-score)								
À l'inclusion	20	-2,26 (0,339)	23	-1,45 (0,269)	19	-2,09 (0,372)	42	-1,74 (0,226)
Variation à la semaine 24	12	-0,16 (0,104)	17	0,05 (0,105)	15	0,00 (0,163)	32	0,03 (0,093)
Poids (z-score)								
À l'inclusion	20	-1,52 (0,319)	23	-0,74 (0,267)	19	-1,19 (0,345)	42	-0,94 (0,214)
Variation à la semaine 24	12	0,10 (0,102)	18	0,29 (0,106)	15	0,15 (0,124)	33	0,22 (0,080)
IMC (z-score)								
À l'inclusion	20	0,10 (0,308)	23	0,41 (0,190)	19	0,28 (0,273)	42	0,35 (0,160)
Variation à la semaine 24	12	0,26 (0,156)	17	0,36 (0,113)	15	0,20 (0,203)	32	0,29 (0,112)

IMC : Indice de masse corporel ; ES : Erreur Standard.

- Troubles du sommeil :

Les aidants ont rapporté que les lésions de grattage et les troubles du sommeil se sont améliorées pour un plus grand pourcentage de patients traités par odevixibat (respectivement 79,2% - données regroupées - et 75,8%) en comparaison à ceux du groupe placebo (respectivement 46,2% - données regroupées - et 38,5 %). Les cliniciens ont également rapporté que le prurit et le sommeil s'étaient améliorés pour une plus grande proportion de patients ayant reçu odevixibat (78,8% - données regroupées et 75,8% - données regroupées - respectivement) par rapport à ceux du groupe placebo (40% et 33,3% respectivement).

- Recours à la chirurgie :

Au cours des 24 semaines, aucun patient n'a été traité par dérivation biliaire chirurgicale ou par transplantation hépatique.

► Analyses en sous-groupes critères secondaires prévues au protocole sans gestion du risque alpha global

Pour rappel, deux facteurs de stratification ont été sélectionnés : le type de PFIC (type 1 et 2) et l'âge du patient (6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans, et 13 à ≤18 ans) :

- selon l'âge, les résultats ont été cohérents avec ceux de la population globale.
- Selon le type de PFIC et parmi les patients recevant l'odevixibat :
 - la proportion de répondeurs en termes de réduction de la concentration sérique en acides biliaires sériques été plus élevée pour les patients atteints de PFIC2 (12 sur 30 patients, 40,0%) que chez ceux atteints de PFIC1 (2 sur 12 patients, 16,7%), bien que la comparaison de chaque groupe avec le placebo ait des intervalles de confiance similaires.
 - Pour l'évaluation du score de prurit par les aidants, les résultats sont les suivants :
 - parmi les patients atteints de PFIC1, 6 des 12 patients (50,0%) ayant reçu l'odevixibat ont eu une diminution de 1,0 point du score de prurit à la semaine 24 par rapport à 1 des 5 patients (20,0%) du groupe placebo ;
 - pour les patients atteints de PFIC2, 12 des 30 patients (40,0%) ayant reçu l'odevixibat ont été répondeurs au prurit à la semaine 24, en comparaison à 1 des 14 patients (7,1%) du groupe placebo.

L'interprétation de ces résultats doit rester très prudente : en plus de leur caractère exploratoire, ces données ne concernent que peu de patients et sont rapportés après seulement 24 semaines de traitement de phase comparative.

7.1.2 Etude A4250-008

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03659916.
Objectifs principaux de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - observer le maintien de l'efficacité de l'odevixibat sur la concentration d'acides biliaires sériques et le prurit chez les enfants atteints de PFIC 1 et 2 (Cohorte 1). - observer l'efficacité de l'odevixibat sur la concentration d'acides biliaires et le prurit chez les patients atteints de PFIC qui (1) ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude A4250-005 ou (2) qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude A4250-005 après la fin de période de recrutement de l'étude (Cohorte 2). <p>L'étude est en cours. Une analyse intermédiaire des données à la date du 15/07/2020 a été faite pour mettre en commun (regrouper) les données d'efficacité et de sécurité avec celles de l'étude A4250-005.</p>
Type de l'étude	Etude de phase III d'extension, multicentrique, non comparative (mono-bras).
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} patient inclus : 28/09/2018 - dernier patient inclus : recrutement en cours <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 15/07/2020 Date finale de l'analyse : prévue pour fin 2021.</p> <p>Etude conduite dans 33 centres de 13 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 10 patients).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Cohorte 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant terminé les 24 semaines de traitement de l'étude A4250-005, ou ayant arrêté prématurément cette étude en raison de symptômes jugés trop importants par le patient ou le soignant après au moins 12 semaines de traitement.

	<p>Cohorte 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un diagnostic clinique de PFIC, avec un poids corporel ≥ 5 kg à la visite S-1 (Semaine-1). - Confirmation génétique et clinique de PFIC, de n'importe quel sous type - Concentration élevée d'acides biliaires sériques ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, prise sur la moyenne de 2 échantillons à au moins 7 jours d'intervalle (visites S-1 et S-2) avant la visite de sélection/inclusion (visite 1). - Antécédents de prurit important et de lésions de grattage observés par le soignant ou des démangeaisons signalées par le patient avec un score moyen ≥ 2 (sur une échelle de 0 à 4) d'après le journal électronique au cours des 2 semaines précédant la visite 1 de sélection/inclusion.
<p>Principaux critères de non- inclusion</p>	<p>Cohorte 1 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Maladie hépatique décompensée : coagulopathie, antécédents ou présence d'ascite cliniquement significatif, hémorragie variqueuse et/ou encéphalopathie. 2. Hommes et femmes sexuellement actifs n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable avec un taux d'échec $\leq 1\%$ (comme la contraception hormonale, le dispositif intra-utérin ou l'abstinence complète) pendant toute la durée de l'étude et 90 jours après. 3. Non-observance au traitement dans l'étude A4250-005. <p>Cohorte 2 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variations pathologiques connues du gène <i>ABCB11</i> permettant de conclure à l'absence totale de la protéine <i>BSEP</i>. 2. Antécédents médicaux ou présence à l'inclusion d'autres types de maladies hépatique, notamment, mais pas exclusivement : <ol style="list-style-type: none"> a. atresie biliaire de toute sorte. b. BRIC, révélée par tout antécédent d'acides biliaires sériques normaux. c. cancer hépatique suspecté ou avéré ou métastases hépatiques à l'imagerie. d. histopathologie sur biopsie du foie suggérant une autre étiologie de la cholestase non liée à la PFIC. 3. Antécédents médicaux ou présence à l'inclusion de toute autre maladie ou affection connue pour interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme (en particulier le métabolisme des acides biliaires) ou l'excrétion de médicaments dans l'intestin, y compris, mais sans s'y limiter, les maladies inflammatoires de l'intestin. 4. Antécédents médicaux ou diarrhée chronique (> 3 mois) nécessitant une intervention nutritionnelle ou de fluide par voie intraveineuse. 5. Diagnostic antérieur confirmé d'infection VIH ou autre infection présente et active, cliniquement significative, aiguë ou chronique, ou antécédents médicaux d'un épisode majeur d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement anti-infectieux parentéral dans les 4 semaines suivant le début du traitement (1er jour de l'étude) ou la fin du traitement anti-infectieux oral dans les 2 semaines précédant le début de la période de sélection. 6. Cancers suspectés ou confirmés, à l'exception du carcinome basocellulaire, et des cancers non hépatiques traités au moins 5 ans avant la sélection sans preuve de récurrence.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Désir du patient ou du soignant de se retirer pour une raison quelconque - Perte de suivi - Événement indésirable qui, selon l'investigateur, nécessitait le retrait du patient - Décès - Non-observance majeure d'un patient ou d'un soignant (journal électronique et observance du médicament) ou violation du protocole - Transplantation hépatique - Autre raison (avis investigateur)
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection de 8 semaines (seulement pour la Cohorte 2), - une période de traitement de 72 semaines et - une période de suivi de 4 semaines.

Lors de la V1, tous les patients et/ou aidants des Cohortes 1 et 2 reçoivent le journal électronique, à remplir matin et soir pendant les 24 premières semaines de l'étude (du jour 1 [visite 1] à la semaine 24 [visite 5]). De la semaine 36 [visite 6] à la semaine 76 [visite 12], le journal est rempli pendant les 21 jours précédant chaque visite. Le traitement est initié chez les patients le jour 1 (visite 1) ; les patients de la Cohorte 1 peuvent poursuivre le traitement sans interruption. Les patients retournent à l'hôpital 4 et 12 semaines (visites 2 et 3) après la première dose d'odevixibat, puis toutes les 10 à 12 semaines pour des évaluations de suivi (semaine 22 [visite 4] à semaine 76 [visite 12]).

Un contact téléphonique avec le patient/soignant a lieu entre les visites pour documenter les événements indésirables aux semaines 8, 18, 30, 42, 54 et 66.

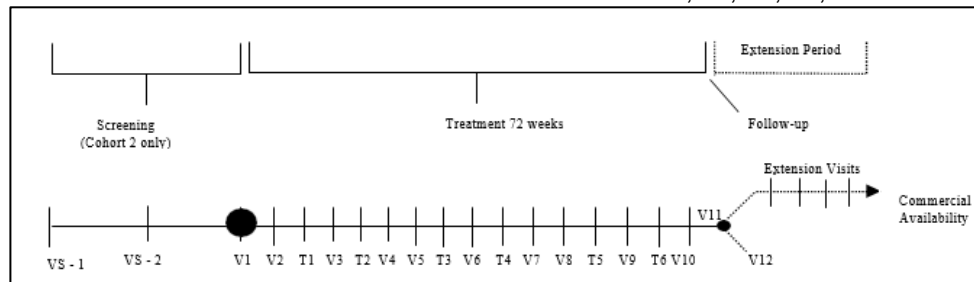


Figure 2 : Schéma de l'étude A4250-008 (PEDFIC 2)

T: contact par téléphone; V : visite; VS : visite de la sélection

Note : La visite 1 (jour 1) coïncide avec la visite 9 de l'étude A4250-005. Odevixibat 120 µg/kg/jour est initié chez tous les patients. Pour ceux qui ne tolèrent pas 120 µg/kg/jour, la dose est réduite à 40 µg/kg/jour après au moins une semaine de traitement. Le patient peut revenir à la dose plus élevée dès qu'il le juge approprié

Traitements étudiés

Etude sans groupe contrôle : dans les deux cohortes, les patients reçoivent l'odevixibat à la dose de 120 µg/kg/jour quotidiennement.
Durée de traitement : 72 semaines minimum.

Motifs d'interruption du traitement : diarrhée avec au moins un des signes suivants : selles très sanglantes, vomissements, déshydratation nécessitant un traitement avec réhydratation orale ou intraveineuse et/ou déséquilibres électrolytiques, fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) et/ou diarrhée persistante pendant 7 jours ou plus. Si les symptômes disparaissaient, le patient était autorisé à reprendre le traitement. Si la diarrhée réapparaissait dans la semaine qui suivait sans autre étiologie, le dosage devait être arrêté définitivement.

Diminution de la dose pendant l'étude : en cas d'intolérance pour des raisons autres que la survenue d'une nouvelle pathologie hépatique ou d'une diarrhée grave, la dose peut être réduite à 40 µg/kg/jour. Les patients dont la dose est réduite reviennent à la dose supérieure dès que l'investigateur le juge approprié.

Traitements concomitants : l'AUDC, la rifampicine et/ou les antihistaminiques sont autorisés à condition que la posologie ait été stabilisée au moins 4 semaines avant le recrutement et qu'aucun changement n'ait été prévu pendant toute la durée de l'étude.

Critère de jugement principal

- variation par rapport aux valeurs à l'inclusion des acides biliaires sériques (après 72 semaines de traitement pour l'analyse intermédiaire) dans la population FAS (Full Analysis Set) définie comme étant la population de patients ayant reçu au moins une dose de l'odevixibat.
- L'analyse des résultats intermédiaires a lieu à la 24e semaine de traitement ; celle des résultats finaux à la 72e semaine.

Critères de jugement secondaires

- Principal critère de jugement secondaire pour l'analyse intermédiaire :
- proportion d'évaluations positives du prurit reportées par le soignant (ObsRO) pendant 24 semaines de traitement.
- Autres critères de jugement secondaires :
- Variation par rapport à l'inclusion des acides biliaires sériques aux semaines 4, 12, 22, 24, 36, 46, 48, 60, 70, 72 et 76.

	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion d'évaluations positives du prurit observé par le soignant (ObsRO) sur les semaines 0-4, 0-12, 0-22, 0-24, 0-36, 0-46, 0-48, 0-60, 0-70 et 0-72, et à chaque intervalle de 4 semaines entre la visite 1 de sélection et la semaine 24, puis à chaque visite entre la semaine 24 et la semaine 76. - Proportion d'évaluations positives du prurit du matin et du soir séparément observé par le soignant (ObsRO) sur les semaines 0-4, 0-12, 0-22, 0-24, 0-36, 0-46, 0-48, 0-60, 0-70 et 0-72, et à chaque intervalle de 4 semaines entre la visite 1 de sélection et la semaine 24, puis à chaque visite entre la semaine 24 et la semaine 76. - Nombre de patients devant subir une chirurgie de dérivation biliaire ou une transplantation hépatique. - Variations par rapport à l'inclusion des scores APRI, FIB 4 et PELD/MELD ; de la croissance ; et de l'administration de médicaments antiprurigineux. - Variation par rapport à l'inclusion à chaque visite de l'ALAT, la GGT, et la concentration en bilirubine totale. - Variation par rapport à l'inclusion à chaque intervalle de 4 semaines jusqu'à la semaine 24, puis à chaque visite des paramètres du sommeil mesurés avec les outils PRO et ObsRO. - Variation par rapport à l'inclusion à chaque visite de l'INR, l'albumine, des enzymes hépatiques, des leucocytes, des plaquettes et des analyses de la synthèse des acides biliaires (autotaxine, p-C4). - Évaluation du soulagement global des symptômes aux semaines 4, 12, 24, 48 et 72, d'après les questionnaires GIC et GIS auxquelles ont répondu les aidants, les cliniciens, et les patients. - Variation par rapport à l'inclusion à chaque intervalle de 4 semaines entre la visite 1 et la semaine 24, puis à chaque visite entre la semaine 24 et 76 : <ul style="list-style-type: none"> o des scores de sévérité des démangeaisons et des lésions de grattage nocturnes et matinales, respectivement reportés par le patient et observés par le soignant. o des scores de prurit incluant les lésions de grattage observées par les aidants pour les patients de moins de 8 ans et la gravité des démangeaisons reportées par les patients âgés de 8 ans et plus. - Variation à chaque visite par rapport à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o du questionnaire de qualité de vie PedsQL. o du stade de la fibrose hépatique évalué par Fibroscan® (si disponible). o du stade de la fibrose hépatique évalué par la biopsie post-traitement (si disponible).
Taille de l'échantillon	<p>Il n'y a pas d'hypothèse formelle pour estimer la taille de l'échantillon. La taille de l'échantillon de la cohorte 1 a été déterminée sur la base du renouvellement des patients de l'étude A4250-005. La taille de l'échantillon pour la cohorte 2 (N = 60) a été estimée en fonction de la disponibilité de la population de patients cible pour évaluer le bénéfice thérapeutique pour ces patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Aucune comparaison à un groupe contrôle externe n'a été prévue pour cette étude mono-bras.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u> Les méthodes d'analyse de l'efficacité menées dans l'étude A4250-008 sont identiques à celles menées dans l'étude A4250-005. Les résultats des principaux critères d'efficacité ont été résumés à l'aide de statistiques descriptives.</p> <p>Pour les patients de la cohorte 1 qui ont reçu odevixibat dans l'étude A4250-005, la variation entre le début du traitement et la semaine 24 des acides biliaires sériques dans l'étude A4250-008 a été analysée en utilisant un test t sur un échantillon et un test de Wilcoxon.</p> <p>Des analyses en sous-groupes de patients basées sur les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été menées pour le critère de jugement principal et pour certains critères secondaires.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p>

Toutes les analyses ont été effectuées sur la population FAS (Full Analysis Set) définie comme étant la population de patients ayant reçu au moins une dose de l'odevixibat dans l'étude A4250-008.

Principaux amendements au protocole

Amendement 2 (18 janvier 2019) : ajouter la cohorte 2, permettant le recrutement de patients atteints de PFIC qui n'étaient pas éligibles à l'étude A4250-005 et qui ont subi une chirurgie de dérivation biliaire et sont âgés de moins de 6 mois et de plus de 18 ans.

Résultats :

► Effectifs

A la date du cut-off pour l'analyse intermédiaire (15 juillet 2020), **parmi les 71 patients inclus dans l'étude d'extension A4250-008, 65 patients (92%) étaient en toujours cours de traitement.**

Parmi les 53 patients inclus dans la cohorte 1 : 19 avaient reçu précédemment dans l'étude A4250-005 l'odevixibat à la posologie de 40 µg/kg/j, 15 patients à celle de 120 µg/kg/j ; et 19 patients avaient eu un placebo.

A la date de cut-off, 5 patients avaient interrompu le traitement :

- dans la cohorte 1 :
 - un patient ayant reçu 40 µg/kg/j dans l'étude A4250-005 a retiré son consentement ;
 - un patient ayant reçu un placebo dans l'étude A4250-005 s'est retiré après survenue d'une cholestase (cholestase) ; il a eu une dérivation biliaire chirurgicale ;
 - un patient ayant reçu le placebo dans l'étude A4250-005 a eu une transplantation hépatique.
- dans la cohorte 2 :
 - un patient après survenue d'une pancréatite aiguë ;
 - un patient après aggravation du prurit et perte de poids.

► Déviations au protocole

Un patient de la cohorte 2 ne répondait pas au critère d'inclusion « concentration élevée d'acides biliaires ≥ 100 µmol/L avant la visite 1 ». Le patient a continué l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques ont été similaires entre les patients des cohortes 1 et 2. La plupart des patients (N= 47, 68%) avaient entre 6 mois et 5 ans. Un nombre limité de patients (N= 15, 22%) avaient plus de 8 ans et étaient capables de remplir les questions du PRO.

La taille et le poids médians étaient respectivement de 92,5 cm et 15,0 kg. Les enfants avaient une faible croissance pour leurs âges, avec des z-scores médians de la taille et du poids de -1,46 et -0,54, respectivement.

► Caractéristiques de la maladie des patients à l'inclusion

Les caractéristiques de la maladie ont été similaires dans la cohorte 1 et 2.

Les 69 patients ont tous eu une confirmation génétique concernant le diagnostic de PFIC :

- dans la cohorte 1, les patients inclus avaient une PFIC1 ou une PFIC2,
- dans la cohorte 2, plus de la moitié des patients avaient une PFIC2 (45 patients, 65%), 18 (26%) une PFIC1, **5 (7%) patients une PFIC 3**, et 1 (1%) patient a été classé dans la catégorie « autres types de PFIC ».
- Le temps médian entre le diagnostic de la PFIC et l'inclusion a été de 2,6 ans.

Presque tous les patients (67 patients, 97%) avaient des antécédents de prurit importants et la plupart (45 patients, 65%) avaient eu une concentration en acides biliaires sériques > 100 µmol/L au cours des 6 derniers mois. Parmi les 34 patients de la cohorte 1 ayant déjà reçu l'odevixibat, 7 (21%) avaient une concentration d'acides biliaires sériques ≥ 250 µmol/L à l'inclusion. Parmi les 35

patients jamais traités au début de l'étude A4250-008, 16 (46%) avaient une concentration d'acides biliaires sériques $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ à l'inclusion. A la date de cut-off :

- selon la classification de Child-Pugh, 28 (82%) patients qui avaient reçu odevixibat pendant l'étude A4250-005 avaient une insuffisance hépatique légère et 6 (18%) une insuffisance hépatique modérée. En comparaison, 21 (60%) patients n'ayant jamais été traités avaient une insuffisance hépatique légère et 14 (40%) une insuffisance hépatique modérée.
- selon les critères de NCI ODWG¹², 14 (20%) patients avaient une insuffisance hépatique grave.

La majorité (58, 84%) recevaient de l'AUDC (N =53 ; 77%) et/ou de la rifampicine (N =39 ; 57%) à l'inclusion.

► **Traitements concomitants à l'étude**

Les 69 patients ont tous reçu au moins un traitement concomitant pendant la période de traitement, majoritairement pour le traitement du prurit et pour une supplémentation en vitamines :

- dans la cohorte 1, les plus courants ont été l'AUDC (24 patients, 71%), la rifampicine (16 patients, 47%), et pour les vitamines : le cholécalférol (18 patients), 53%), la vitamine E (12 patients, 35%) et la vitamine K (11 patients, 32%)
- chez les patients n'ayant jamais été traités, les traitements concomitants les plus courants ont été l'AUDC (31 patients, 89%), la rifampicine (26 patients, 74%), la vitamine K (17 patients, 49%), la vitamine D (13 patients, 37%), la vitamine E (12 patients, 34%), le colécalférol (10 patients, 29%).

Résultats après 24 semaines de traitement (étude toujours en cours)

Pour rappel, il s'agit de critères à visée exploratoire compte tenu de la méthodologie et il n'y a plus de groupe contrôle dans la phase d'extension.

► **Variation de la concentration en acides biliaires sériques de l'inclusion à la semaine 24**

L'odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/j}$ a entraîné une réduction des concentrations en acides biliaires sériques chez les patients des deux cohortes.

Cohorte 1 :

- chez les patients qui avaient reçu 40 $\mu\text{g/kg/j}$ dans l'étude A4250-005, puis 120 $\mu\text{g/kg/j}$ dans l'étude A4250-008, il a été observé une réduction supplémentaire de la concentration d'acides biliaires sériques de -13,25 $\mu\text{mol/L}$ dans l'étude A4250-008 de l'inclusion à la semaine 22/24, soit une diminution moyenne de 6% par rapport à leur inclusion,
- chez ceux ayant reçu 120 $\mu\text{g/kg/j}$ pendant les 48 semaines au total, une réduction supplémentaire de - 24,39 $\mu\text{mol/L}$ a été observée, soit une diminution moyenne de 15% par rapport à leur inclusion,
- chez ceux qui avaient reçu un placebo dans l'étude A4250-005, l'odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/j}$ a entraîné une réduction moyenne de la concentration des acides biliaires sériques à la semaine 22/24 de -143,73 $\mu\text{mol/L}$, soit une diminution moyenne de 37%.

Cohorte 2 :

- la réduction moyenne à la semaine 24 était de - 104,10 $\mu\text{mol/L}$, soit une diminution moyenne de 48%. Il convient de noter que seuls 5 patients de cette cohorte disposaient de données à la semaine 22/24 au moment de la date de cut-off.

Les résultats sont présentés dans le tableau 8, et ceux rapportant l'effet du traitement chez les patients de la cohorte 1 ayant reçu l'odevixibat pendant 48 semaines (dont 24 semaines au cours de l'étude A4250-005) dans le tableau 9 :

Tableau 8 : Variations par rapport aux données de l'inclusion des acides biliaires sériques (unités SI ; $\mu\text{mol/L}$) après 24 semaines de traitement dans l'étude A4250-008 (FAS)

Visite Résultat	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$; une fois par jour					
	Cohorte 1 ^a				Cohorte 2 N=16	Cohorte 2 + Placebo ^b N=35
	40 $\mu\text{g/kg}$ N=19	120 $\mu\text{g/kg}$ N=15	Toutes doses confondues N=34	Placebo N=19		
Effectifs à l'inclusion ^c : N	19	15	34	19	16	35
Moyenne (ES)	104,89 (26,217)	155,87 (34,430)	127,38 (21,232)	270,79 (29,034)	221,53 (35,274)	248,27 (22,604)
Médiane	28,00	134,00	102,00	264,00	168,25	245,50
Min, max	1 ; 327	2,5 ; 439	1 ; 439	11 ; 528	10,5 ; 465	10,5 ; 528
Semaine 22/24 : N	12	9	21	11	5	16
Moyenne (ES)	79,08 (30,569)	93,11 (44,211)	85,10 (25,123)	155,59 (26,810)	213,20 (85,683)	173,59 (31,445)
Médiane	11,75	15,00	12,50	181,50	230,00	186,75
Min, max	1,5 ; 254,5	3 ; 313,5	1,5 ; 313,5	3 ; 266	4 ; 409	3 ; 409
Variation depuis l'inclusion : N	12	9	21	11	5	16
Moyenne (ES)	-13,25 (17,614)	-24,39 (15,726)	-18,02 (11,892)	-143,73 (48,601)	-104,10 (38,770)	-131,34 (35,076)
Médiane	-5,75	-13,00	-6,00	-97,00	-89,50	-93,25
Min, max	-151,5 ; 125	-96,5 ; 55	-151,5 ; 125	-441 ; 71,5	-235 ; -10	-441 ; 71,5
% de variation depuis l'inclusion n	12	9	21	11	5	16
Moyenne (ES)	-5,76 (28,628)	-14,77 (21,745)	-9,62 (18,429)	-36,78 (13,966)	-48,20 (18,416)	-40,35 (10,933)
Médiane	-27,28	-19,41	-19,41	-29,29	-50,54	-34,90
Min, max	-92,9 ; 277,8	-96 ; 100	-96 ; 277,8	-98,7 ; 65	-95,7 ; -2,4	-98,7 ; 65

Max : maximum ; min : minimum ; ES : erreur standard ; SI : International System of Units

^a Pour les patients de la Cohorte 1, la dose indiquée est la dose administrée durant leur participation à l'étude A4250-005.

^b Cohorte 2 + Placebo = les patients inclus dans la Cohorte 2 ainsi que les patients ayant reçu le placebo dans l'étude A4250-005.

^c l'inclusion est calculée comme la moyenne des 2 dernières valeurs avant la première dose du médicament à l'étude dans l'étude A4250-008.

Tableau 9 : Variation par rapport à l'étude A4250-005 de la concentration sérique en acides biliaires (µmol/L) après 24 semaines de traitement dans l'étude A4250-008 (FAS, patients de la Cohorte 1)

Visite Statistique	Odevixibat 120 µg/kg ; une fois par jour		
	COHORTE 1 ^a		
	40 µg/kg N=19	120 µg/kg N=15	TOUTES DOSES CONFONDUES N=34
A l'inclusion^b			
n	19	15	34
Moyenne (ES)	251,1 (27,91)	252,7 (39,78)	251,8 (23,10)
Semaine 22/24			
n	12	9	21
Moyenne (ES)	79,1 (30,57)	93,1 (44,21)	85,1 (25,12)
Variation depuis l'inclusion			
n	12	9	21
Moyenne (ES)	-193,2 (50,37)	-211,0 (62,45)	-200,8 (38,34)

ES : erreur standard.

^a Pour les patients de la Cohorte 1, la dose indiquée est la dose administrée durant leur participation à l'étude A4250-005.

^b Cohorte 2 + Placebo = les patients inclus dans la Cohorte 2 ainsi que les patients ayant reçu le placebo pendant l'étude A4250-005.

▮ Evaluations positives du prurit

- Proportions d'évaluations positives du prurit observé par les aidants (ObsRO) au cours des 24 semaines de l'étude (principal critère de jugement secondaire intermédiaire)

L'odevixibat 120 µg/kg/j a entraîné une amélioration de l'intensité du prurit, évaluée par l'évolution des scores recueillis par l'utilisation de l'outil ObsRO.

Cohorte 1 :

- chez les patients qui avaient reçu odevixibat (40 ou 120 µg/kg/jour) au cours de la phase randomisée de l'étude pivot : la proportion moyenne d'évaluations positives du prurit a été de 33% après 24 semaines de traitement supplémentaire. Cette proportion a été plus élevée chez les patients qui avaient reçu 40 µg/kg/j (37%) que chez ceux qui avaient reçu 120 µg/kg/j (27%) au cours de l'étude A4250-005.
- chez les patients ayant reçu le placebo de l'étude A4250-005, la proportion d'évaluations positives du prurit par le patient a été de 56%.

Cohorte 2 :

- la proportion d'évaluations positives du prurit a été de 62%, en notant que les données disponibles sont en nombre limitées.

Tableau 10 : Proportion d'évaluations positives du prurit (scores du matin et du soir combinés) au cours des 24 semaines de traitement – ObsRO dans la population FAS

Statistique	Odevixibat 120 µg/kg, une fois par jour					
	COHORTE 1 ^a				COHORTE 2 N=16	COHORTE 2 + PLACEBO ^b N=35
	40 µg/kg N=19	120 µg/kg N=15	TOUTES DOSES CONFONDUES N=34	PLACEBO N=19		
N	15	11	26	11	5	16
Moyenne (ES)	37,03 (9,384)	26,60 (8,721)	32,62 (6,510)	56,26 (10,869)	61,63 (19,866)	57,94 (9,352)
Médiane	25,53	20,97	23,25	71,25	90,63	74,77
Min, max	0 ; 92,1	0 ; 85,6	0 ; 92,1	5,1 ; 98,8	10,1 ; 97,3	5,1 ; 98,8

Max : maximum; min : minimum; ObsRO : observer-reported outcome; ES : erreur standard.

^a For patients in Cohort 1, dose indicated is dose administered during participation in Study A4250-005.

^b Cohort 2 + Placebo = Patients enrolled in Cohort 2 and patients who were assigned to placebo during participation in Study A4250-005.

▮ Autres données issues de l'étude d'extension

Données relatives à la croissance :

dans la cohorte 1 :

- pour les patients qui avaient reçu odevixibat dans l'étude A4250-005, la variation moyenne (erreur standard) du z-score de la taille entre le début de l'étude A4250-008 et la semaine 24 a été de 0,34 (0,111),
- pour les patients qui avaient reçu 40 µg/kg/j, la variation moyenne (erreur standard) des z-scores de poids entre le début de l'étude A4250-008 et la semaine 24 a été de 0,31 (0,127) ; pour ceux ayant reçu 120 µg/kg/j, elle a été de 0,31 (0,127) et 0,08 (0,184).
- pour les patients qui avaient reçu un placebo dans l'étude A4250-005, la variation moyenne (erreur standard) des z-scores de taille a été de 0,40 (0,178) et celle de poids de 0,47 (0,193).

dans la cohorte 2 :

- on dispose de données de croissance pour seulement 1 patient de la cohorte 2 après 24 semaines.

Recours à la chirurgie :

- deux des 69 patients inclus dans l'étude A4250-008 ont interrompu leur traitement en raison d'une absence d'amélioration du prurit, pour subir une intervention chirurgicale ;
- l'un a eu une chirurgie de dérivation des voies biliaires et l'autre une transplantation hépatique.

Autres types de PFIC (en dehors des PFIC1 et 2) recrutés dans la cohorte 2 de l'étude A4250-008:

- **cinq patients ayant une PFIC 3** ont été recrutés, avec un âge compris entre 3,6 à 13,3 ans. Tous avaient une insuffisance hépatique de classe A (légère) selon la classification de Child-Pugh. Quatre patients (sur 5) ont eu une réponse (réduction du taux d'acides biliaires sériques atteignant un niveau ≤ 70 µmol/L ou ayant une réduction > 70% par rapport au niveau à l'inclusion) et tous ont eu des évaluations de prurit positives à > 94% lors de la dernière évaluation avant le cut-off de la base.
- **un patient atteint de PFIC 6 (déficit en Myo5B)** a été recruté. Le patient a eu une amélioration à la fois des scores de prurit et une réduction des taux sériques en acides biliaires aux semaines 9 à 12.
- **deux patients atteints de la mutation BSEP3 (troncature complète de la protéine conduisant à une protéine non fonctionnelle)** ont été inclus dans la Cohorte 2 de A4250-008 : ces patients n'ont pas eu d'amélioration du prurit ou des taux d'acides biliaires aux semaines 9-12.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude A4250-005 et la phase d'extension A4250-008 dans des analyses exploratoires à l'aide d'échelles d'impression globale du changement et des symptômes (GIC et GIS, échelles dont les scores varient de 0 à 4) ainsi que de l'outil de qualité de vie spécifique aux enfants, le « PedsQ », outil développé pour évaluer la qualité de vie d'enfants atteints de maladies chroniques. Différentes versions de questionnaires ont été utilisées selon l'âge de l'enfant. Pour les enfants âgés de 5 et plus, les enfants et les parents ont répondu à un questionnaire ; seuls les parents ont répondu à un questionnaire pour les très jeunes enfants (2 à 4 ans). Le PedsQL évalue la qualité de vie globale en se basant sur un score total issu de la mesure de la qualité de vie dans 4 domaines (physique, émotionnel, social et fonctionnement scolaire). Le PedsQL comprend aussi un module spécifique d'évaluation de l'impact familial à travers un score global puis une mesure de la qualité de vie de la famille dans 8 domaines : physique, émotionnel, fonctionnement social, cognitif, inquiétude, activités quotidiennes, relations familiales.

Les données exploratoires rapportées ont été les suivantes :

Tableau 11 : Evolution du score total du questionnaire de qualité de vie PedsQL de l'inclusion à la semaine 24, rapport des parents dans la population FAS de l'étude A4250-005

Date de la visite Statistique	Placebo N=20	Odevixibat, une fois par jour		
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	Toutes doses confondues N=42
A l'inclusion				
n	12	16	10	26
Moyenne (ES)	56,65 (4,103)	52,35 (3,771)	50,62 (4,485)	51,69 (2,840)
Médiane	57,13	49,90	51,09	49,90
Min ; Max	38 ; 87	30,6 ; 87	21,7 ; 71,7	21,7 ; 87
Semaine 24				
n	10	13	11	24
Moyenne (ES)	57,94 (5,019)	56,81 (4,003)	60,74 (6,960)	58,61 (3,788)
Médiane	57,38	59,52	64,13	59,65
Min ; Max	35,9 ; 83,7	28,6 ; 76,1	21,7 ; 98,8	21,7 ; 98,8
Variation de l'inclusion à la semaine 24				
n	10	13	9	22
Moyenne (ES)	0,48 (5,065)	5,51 (5,093)	11,00 (8,251)	7,76 (4,440)
Médiane	2,93	6,94	10,87	10,33
Min ; Max	- 37 ; 17,9	- 31,5 ; 32,6	- 26,1 ; 55,8	- 31,5 ; 55,8

Max : maximum ; min : minimum ; ES : erreur standard. Note : des scores plus élevés représentent une meilleure qualité de vie.

Tableau 112 : Variation de l'inclusion à la semaine 24 du score total du questionnaire de qualité de vie PedsQL, Module d'impact familial dans la population FAS de l'étude A4250-005

Visite Statistique	Placebo N=20	Odevixibat, une fois par jour		
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	Toutes doses confondues N=42
A l'inclusion				
n	19	23	16	39
Moyenne (ES)	53,29 (3,989)	47,74 (3,963)	43,36 (3,257)	45,94 (2,684)
Médiane	47,92	43,06	43,06	43,06
Min ; Max	21,5 ; 81,9	13,9 ; 94,4	22,9 ; 65,3	13,9 ; 94,4
Semaine 24				
n	17	19	15	34
Moyenne (ES)	57,48 (5,608)	58,37 (4,728)	63,47 (5,280)	60,62 (3,497)
Médiane	56,25	52,78	65,28	57,64
Min ; Max	9,7 ; 87,5	28,5 ; 100	25,7 ; 98,6	25,7 ; 100

Variation de l'inclusion à la semaine 24				
n	17	19	13	32
Moyenne (ES)	5,64 (4,623)	10,78 (6,185)	20,03 (5,604)	14,54 (4,335)
Médiane	4,86	0,69	19,44	6,94
Min ; Max	- 33,3 ; 56,3	- 20,1 ; 84,7	- 4,9 ; 61,8	- 20,1 ; 84,7

Max : maximum ; min : minimum ; ES : erreur standard.

Les données de qualité de vie pour la phase d'extension, sans groupe contrôle, ne sont pas présentées.

Les données relatives au sommeil rapportées par les aidants (ont été décrites dans les critères secondaires de l'étude A54250-005 au chapitre 07.1) et les données de qualité de vie suggèrent que la réduction du prurit se traduit par une amélioration de la qualité de vie des enfants.

Cependant, et bien que l'étude A54250-005 soit contrôlée et faite en double-aveugle, ces résultats (critères secondaires exploratoires) doivent être interprétés en tenant compte des réserves méthodologiques majeures suivantes : aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*. De plus, la durée de suivi est limitée à 24 semaines pour la phase comparative. **Au total, et compte tenu des réserves méthodologiques importantes, aucune conclusion formelle sur l'amélioration de la qualité ne peut être tirée de ces résultats observés à court terme et chez un effectif limité d'enfants.**

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude A4250-005

Les données de tolérance de l'étude A4250-005 ont porté sur la population totale des patients ayant reçu le traitement (population SAS, N= 62 dont 42 recevant l'odevixibat) pendant 24 semaines.

► Evénements indésirables

- La fréquence des événements indésirables a été similaire entre les groupes recevant odevixibat 40 et 120 µg/kg/j (83% et 84%, respectivement) et ceux du groupe placebo (85%). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu odevixibat, en comparaison au placebo, ont été la diarrhée (31% contre 5%), la pyrexie (29% contre 25%), l'infection des voies respiratoires supérieures (19% contre 15%), les vomissements (17% contre 0%), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (14% contre 5%) et de la bilirubine dans le sang (12% contre 10%).
- La majorité des événements indésirables ont été d'une gravité légère à modérée et n'étaient pas considérés comme liés au médicament.
- Des événements d'intensité sévère ont été rapportés chez 3 (7%) patients ayant reçu odevixibat et 2 (10%) patients ayant reçu le placebo. Aucun décès n'a été signalé dans cette étude. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 (7%) des 42 patients ayant reçu odevixibat et 5 (25%) des 20 patients ayant reçu le placebo ; aucun n'a été évalué comme étant lié au médicament pendant l'étude.

► Effets indésirables

- Des effets indésirables ont été rapportés chez 14 (33%) patients ayant reçu odevixibat et chez 3 (15%) patients ayant reçu le placebo ; il s'agissait principalement d'une augmentation des ALAT (10% et 5%, respectivement) et de la bilirubine dans le sang (10% et 5%, respectivement).

Autres données

- Les interruptions de traitement dues à des événements indésirables ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu 120 µg/kg/j (32%) par rapport aux patients ayant reçu 40 µg/kg/j (13%) ou le placebo (5%). Un patient du groupe recevant 120 µg/kg/jour a arrêté le traitement en raison d'une diarrhée due au traitement selon l'investigateur.

Tableau 13 : Evénements et effets indésirables survenus au cours des 24 semaines de traitement dans la population FAS de l'étude A4250-005

Patients ayant signalé :	Placebo N=20 n (%) / E	Odevixibat, une fois par jour		
		40 µg/kg N=23 n (%) / E	120 µg/kg N=19 n (%) / E	Toutes Doses Confondues N=42 n (%) / E
Evénements indésirables (EI)	17 (85,0)/80	19 (82,6)/80	16 (84,2)/96	35 (83,3)/176
Effets indésirables	3 (15,0)/5	7 (30,4)/14	7 (36,8)/18	14 (33,3)/32
EI sévères	2 (10,0)/5	1 (4,3)/2	2 (10,5)/4	3 (7,1)/6
EI graves	5 (25,0)/12	0	3 (15,8)/4	3 (7,1)/4
Effets indésirables graves	0	0	0	0
EI ayant conduit à l'interruption du traitement	1 (5,0)/1	3 (13,0)/7	6 (31,6)/10	9 (21,4)/17
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	1 (5,3)/1	1 (2,4)/1
EI ayant conduit au décès	0	0	0	0

CRF : case report form ; E : nombre d'événements ; n : nombre de patients ayant eu des événements ; EI : événements indésirables survenus au cours du traitement.

7.3.1.2 Etude d'extension A4250-008

Au cours de la phase d'extension, et à la date de l'analyse intermédiaire (15/07/2020), la durée médiane globale d'exposition à l'odevixibat 120 µg/kg/jour dans l'étude A4250-008 était de 35,9 semaines et variait de 1 à 93,9 semaines.

Evénements indésirables

- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une infection des voies respiratoires supérieures (14 patients, 20%), une pyrexie (13 patients, 19%), une toux (10 patients, 15%) et une augmentation de la bilirubine dans le sang (9 patients, 13%)
- Aucun décès n'a été signalé dans cette étude.
- Aucun événement indésirable grave n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au médicament.

Effets indésirables

- Des événements indésirables liés au médicament ont été signalés chez 20 (29%) des 69 patients. Leur fréquence a été similaire chez les patients de la cohorte 1 (32%, 27% et 26% chez les patients issus respectivement des groupes 40 µg/kg/j, 120 µg/kg/j et placebo) et chez ceux de la cohorte 2 (31%).

Autres données

- Onze des 69 patients (soit 16% au total) ont interrompu leur traitement en raison d'un événement indésirable, dont 6 des 34 patients (18%) qui avaient reçu lors de la phase comparative l'odevixibat, 4 (25%) des 16 patients recevant l'odevixibat dans la cohorte 2 et 1 des 19 patients (5%) qui avaient reçu le placebo. Il s'agissait le plus souvent d'anomalies des paramètres biochimiques hépatiques (chez 10 des 69 patients, 14%).

- Trois patients ont eu des événements d'intensité sévère : constipation, augmentation des ALAT et une augmentation des ALAT, ASAT et GGT, tous observés chez des patients recevant depuis au moins 24 semaines 120 µg/kg/j d'odevixibat. Les élévations sévères des enzymes hépatiques, évaluées par le DSMB (Data and Safety Monitoring Board), ont été considérées comme liées à la maladie sous-jacente.
- Aucun des événements indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement n'a été signalé comme grave. Tous les patients qui ont rapporté des événements indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement, ont repris odevixibat et étaient toujours traités au moment de la clôture des données.
- Trois patients (4%) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable pour une cholestase, une pancréatite aiguë, et pour la survenue combinée d'une splénomégalie, d'un ictère, d'hypophagie et d'une perte de poids.

7.3.1.3 Données de tolérance regroupant les études A4250-005 et A4250-008

Parmi les 84 patients inclus dans l'analyse regroupant les résultats de l'étude pivot et la phase d'extension, 44 patients ont reçu au moins 52 semaines de traitement et seulement 26 patients au moins 76 semaines. A la date du 15/07/2020, la durée médiane d'exposition à l'odevixibat varie selon les groupes de traitement

- Pour ceux issus de l'étude A4250-005, elle est d'environ 45 semaines chez les patients qui avaient reçu 40 µg/kg/j, 36 semaines chez ceux ayant reçu 120 µg/kg/j et de 36 semaines chez ceux venant du groupe placebo.
- Chez ceux de la cohorte 2 (odevixibat 120 µg/kg/j), elle n'est que de 19 semaines.

Les principaux résultats consolidés sont présentés au tableau 14 :

Tableau 14 : Données de tolérance regroupées

Evénements	Etudes A4250-005/ A4250-008 regroupées
	Odevixibat Toutes doses confondues ^a (N=77) n (%)
Evénements indésirables (EI)	61 (79,2)
Effets indésirables	32 (41,6)
EI sévères	8 (10,4)
EI graves	7 (9,1)
Effets indésirables graves	0
EI ayant conduit à l'interruption du traitement	17 (22,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	4 (5,2)
Effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement	1 (1,3)
EI ayant conduit au décès	0

N : nombre de patients ayant eu des événements ; EI : événements indésirables survenus au cours du traitements,

^a Patients qui ont reçu odevixibat uniquement dans l'étude A4250-005 sans inclusion dans l'étude A4250-008 et ceux qui ont reçu un placebo et odevixibat dans l'étude A4250-005 puis ensuite odevixibat à 120 µg/kg/j dans l'étude A4250-008, ainsi que les patients de la cohorte 2 de l'étude A4250-008.

Les événements indésirables signalés chez ≥ 10% des patients ont été la pyrexie (26%), l'infection des voies respiratoires supérieures (25%), la diarrhée (20%), l'augmentation de la bilirubine sanguine et la toux (chacun ; 16%), les vomissements (14%), l'augmentation de l'ALAT (13%) et le prurit (12%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BYLVAY (odevixibat) à l'issue de l'octroi de l'AMM conditionnelle est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Diarrhée cliniquement significative ou grave entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Toxicité embryofœtale - Interactions avec les médicaments liposolubles
Informations manquantes	- Utilisation à long terme - Utilisation pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent

7.3.3 Données issues du RCP

« L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la diarrhée (7 % des patients).

Le RCP précise également que :

- « des effets indésirables gastro-intestinaux sont apparus à une fréquence de 11 % chez les patients traités par BYLVAY. Les effets indésirables de type diarrhée, douleurs abdominales et selles molles ont été de courte durée, la plupart des effets ont duré au plus 5 jours; le délai médian de survenue du premier événement était de 16 jours. Tous les effets étaient de sévérité légère à modérée et sans gravité. Deux patients ont eu une diarrhée cliniquement significative définie comme une diarrhée ayant persisté pendant 21 jours ou plus sans autre étiologie, d'intensité sévère, ayant nécessité une hospitalisation ou considérée comme un événement médical important, ou qui s'est accompagnée d'une déshydratation nécessitant un traitement par réhydratation orale ou intraveineuse et/ou une autre intervention thérapeutique.
- une interruption du traitement a été signalée pour cause de diarrhée chez 4 % des patients et une interruption du traitement par BYLVAY pour cause de diarrhée a été rapportée chez 1 % des patients. »

La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » précise que :

- Le mécanisme d'action de l'odevixibat nécessite que la circulation entéro-hépatique des acides biliaires et le transport des sels biliaires dans les canalicules biliaires soient préservés. Les affections, les médicaments ou les interventions chirurgicales qui altèrent soit la motilité gastro-intestinale, soit la circulation entéro-hépatique des acides biliaires, y compris le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires, sont susceptibles de réduire l'efficacité de l'odevixibat. Pour cette raison, par exemple, les patients atteints de PFIC de type 2 qui présentent une absence totale d'expression ou une anomalie fonctionnelle de la protéine BSEP (pompe d'export des sels biliaires) (c'est-à-dire les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC2) ne répondront pas à l'odevixibat.
- Il existe peu ou pas de données cliniques sur l'odevixibat dans les sous-types de PFIC autres que 1 et 2.
- Dans les essais cliniques, une augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique a été observée chez certains patients recevant l'odevixibat. Une évaluation de la fonction hépatique (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline et bilirubine totale) est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement, la surveillance doit être conforme à la pratique clinique standard.
- Une évaluation des taux de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E) et du rapport international normalisé (INR) est recommandée pour tous les patients avant l'instauration du traitement, la surveillance doit être conforme à la pratique clinique standard. Le traitement par l'odevixibat peut avoir une incidence sur l'absorption des médicaments liposolubles, y compris les contraceptifs oraux lipophiles. »

07.4 Données d'utilisation

En France, BYLVAY (odevixibat) a fait l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative le 18 mars 2021 pour traiter 1 patient atteint d'un PFIC de type 1. Le patient avait une forme BRIC1 progressant vers une forme PFIC1 avec une cholestase et un prurit réfractaire. Le phénotype initial « BRIC » est un critère d'exclusion des études cliniques A4250-005 et A4250-008. L'utilisation de l'odevixibat a été autorisée par l'ANSM le 28/04/2021 pour une durée de 3 mois. Une autre demande pour traiter un patient probablement atteint d'une PFIC4 (déficit en Myo5B) a été acceptée et le patient est en cours de traitement.

07.5 Résumé & discussion

BYLVAY (odevixibat) est indiqué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois et plus. Il a fait l'objet d'une évaluation européenne accélérée et a obtenu l'AMM en procédure européenne centralisée le 20 juillet 2021. Il était disponible en France dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. L'AMM a été délivrée « dans des circonstances exceptionnelles » et le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude clinique pour « documenter l'efficacité à long terme et déterminer si le traitement par BYLVAY retarde la chirurgie hépatique et/ou la transplantation hépatique chez les patients atteints de PFIC. »

La cholestase intrahépatique familiale progressive est une maladie génétique hépatique rare, avec des troubles de la sécrétion et du transport des acides biliaires, une malabsorption et un prurit persistant impactant considérablement la qualité de vie des jeunes patients et de leur entourage. La PFIC engage le pronostic vital des patients, peut provoquer une cirrhose et une insuffisance hépatique apparaissant dans les 10 premières années de vie. L'odevixibat (BYLVAY), administré par voie orale, bloque de manière sélective et réversible le transporteur sodium-dépendant iléal d'acides biliaires (IBAT) en réduisant la réabsorption des acides biliaires, pour diminuer leurs concentrations dans la bile. La dose recommandée est de 40 µg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin. Si une réponse clinique adéquate n'a pas été obtenue après 3 mois de traitement continu, la dose peut être augmentée à 120 µg/kg/j. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique ne peut être établi après 6 mois de traitement quotidien continu par l'odevixibat.

L'efficacité de l'odevixibat (BYLVAY) dans le traitement des PFIC repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 3 contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines, randomisée en double aveugle chez 62 patients ayant une PFIC de type 1 ou de type 2 (étude A4250-005). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir le placebo (N= 20) ou l'odevixibat à la posologie de 40 µg/kg/j (N= 23) ou 120 µg/kg/j (N = 19) et stratifiés selon le type de PFIC (1 ou 2) et l'âge. Les patients ayant des mutations pathologiques du gène ABCB11 qui prédisposent à une absence totale d'expression de la protéine BSEP et ceux ayant un taux d'ALAT > 10 fois la limite normale supérieure (LNS) ou un taux de bilirubine > 10 fois la LNS n'ont pas été inclus. Les patients ayant terminé la phase comparative ont pu être inclus dans une étude d'extension ouverte sans groupe contrôle, (A4250-008), de 72 semaines. De nouveaux patients pouvaient également être inclus. La phase d'extension est toujours en cours.

Dans l'étude contrôlée versus placebo, le critère principal d'évaluation a été la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 70 % des concentrations sériques d'acides biliaires à jeun ou ayant atteint un taux ≤ 70 µmol/l après 24 semaines. La proportion d'évaluations positives du prurit (grattage) par le patient sur la période de traitement de 24 semaines, sur la base d'une mesure des résultats rapportés par l'observateur (ObsRO), était un critère d'évaluation secondaire. Une évaluation positive du prurit correspondait à un score de ≤ 1 ou à une amélioration d'au moins 1 point par rapport à la situation initiale. Les évaluations du prurit ont été effectuées le matin et le soir à l'aide d'une échelle de 5 points (0 à 4). De nombreux autres critères d'évaluation secondaires dont

les modifications observées entre le début et la fin du traitement sur la croissance, les paramètres de sommeil (ObsRO) et les taux d'ALAT ont été évalués.

Résultats

A l'inclusion dans l'étude A4250-005, **l'âge médian (fourchette) des patients était de 3,2 ans (0,5 à 15,9 ans)** ; 50 % étaient des hommes ; 27 % des patients étaient atteints de PFIC de type 1 et 73 % de PFIC de type 2. Aucun patient atteint de PFIC de type 3 n'a été inclus. **A leur inclusion, 81 % des patients étaient traités par l'acide ursodésoxycholique (AUDC), 66 % par la rifampicine, et 89 % par l'AUDC et/ou la rifampicine, ce traitement a été poursuivi de manière concomitante.** L'insuffisance hépatique initiale selon la classification de Child-Pugh était légère chez 66 % des patients et modérée chez 34 % d'entre eux. Le débit de filtration glomérulaire estimé moyen (ET) était de 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Les taux moyens initiaux (ET) d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine étaient respectivement de 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l et 3,2 (3,57) mg/dl. Le score initial moyen (ET) du prurit (gamme: 0-4) et les taux sériques d'acides biliaires étaient similaires chez les patients traités par l'odevixibat (2,9 [0,089] et 252,1 [103,0] µmol/l, respectivement) et les patients sous placebo (3,0 [0,143] et 247,5 [101,1] µmol/l, respectivement). A l'inclusion, 13 % des patients avaient eu recours à un traitement chirurgical par dérivation biliaire.

La lecture des résultats doit être faite en notamment que la majorité des patients des trois groupes ont reçu un traitement par AUDC ou rifampicine (> 88%).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Après 24 semaines de traitement, l'odevixibat a réduit significativement la concentration sérique en acides biliaires, et du prurit, symptôme affectant beaucoup la qualité de vie des patients. Les analyses des autres critères secondaires ont suggéré l'amélioration du sommeil, des valeurs des tests de la fonction hépatique par rapport aux valeurs initiales. Les données sur la croissance ont été aussi en faveur d'une action favorable de l'odevixibat.

Les données de la phase d'extension, en cours (données avec 24 mois de suivi) ont suggéré un maintien du bénéfice chez les patients poursuivant le traitement par odevixibat 120 µg/kg/j et une amélioration de la qualité de vie des enfants, mais le niveau de preuve de ces données est très faible en l'absence de groupe contrôle.

Tableau 15. Principaux résultats d'efficacité dans l'étude de phase 3 (A4250-005)

Critère d'efficacité	Placebo (N = 20)	odevixibat		
		40 µg/kg/j (N = 23)	120 µg/kg/j (N = 19)	Total (N = 42)
Proportion de patients ayant une réduction des concentrations sériques d'acides biliaires après 24 semaines (critère principal de jugement)				
N (%) :	0	10 (43,5%)	4 (21,1)	14 (33,3)
IC à 95 % :	[0,00 ; 16,84]	[23,19% ; 65,51%]	[6,05% ; 45,57%]	[19,57% ; 49,55%]
Différence entre les proportions par rapport au placebo IC à 95 % Valeur unilatérale de p ^a		0,44 [0,22 ; 0,66] 0,0015	0,21 [0,02 ; 0,46] 0,0174	0,33 [0,09 ; 0,50] 0,0015
Proportion d'évaluations positives du prurit pendant la période de traitement (critère secondaire)				
Proportion	28,74%	58,31 %	47,69 %	53,51%
Différence entre les proportions (ES) par rapport au placebo (IC à 95 %) ^b		28,23% (9,18) [9,83% ; 46,64%]	21,71% (9,89) [1,87% ; 41,54%]	24,97% (8,24) [8,45% ; 41,49%]

a : selon le test de Cochran Mantel Haenszel stratifié par type de PFIC. Les valeurs de p pour les groupes de doses sont ajustées pour tenir compte de la multiplicité.

b : selon les moyennes des moindres carrés d'un modèle d'analyse de covariance avec les scores de prurit initiaux diurnes et nocturnes comme covariables et le groupe de traitement et les facteurs de stratification (type de PFIC et catégorie d'âge) comme effets fixes.

► Tolérance

Les données permettant de caractériser le profil de tolérance de l'odevixibat sont préliminaires et donc peu robustes : elles concernent 84 patients pour l'analyse groupée des études de phase 3 ; des données complémentaires issues d'un registre de patients sont attendues.

En comparaison au placebo et durant 24 semaines, le médicament a été bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la diarrhée (7 % des patients).

Des effets indésirables gastro-intestinaux sont apparus à une fréquence de 11 % chez les patients traités par BYLVAY (odevixibat). Deux patients ont eu une diarrhée cliniquement significative définie comme une diarrhée ayant persisté pendant 21 jours ou plus sans autre étiologie, d'intensité sévère, ayant nécessité une hospitalisation ou considérée comme un événement médical important, ou qui s'est accompagnée d'une déshydratation nécessitant un traitement par réhydratation orale ou intraveineuse et/ou une autre intervention thérapeutique. Une interruption du traitement a été signalée pour cause de diarrhée chez 4 % des patients et une interruption du traitement par BYLVAY (odevixibat) pour cause de diarrhée a été rapportée chez 1 % des patients. La diarrhée cliniquement significative ou grave entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique est un risque important identifié (cf. PGR et le RCP).

Les autres risques à surveiller sont l'hépatotoxicité de l'odevixibat et son interaction avec les médicaments liposolubles. Le profil de tolérance à long terme, l'utilisation pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent ne sont pas connues.

Les données disponibles ne permettent pas de comparer solidement le profil de tolérance des deux posologies de l'AMM compte tenu de la taille des effectifs et de la méthodologie de l'étude ne prévoyant pas cette comparaison (N = 23 pour 40 µg/kg/j et N = 19 pour 120 µg/kg/j d'odevixibat).

► Discussion

La Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare.

L'étude de phase 3 (A4250-005) a démontré que l'odevixibat était plus efficace que le placebo pour réduire la concentration en acides biliaires sériques et le prurit chez des jeunes enfants atteints de PFIC de types 1 et 2, après 24 semaines de traitement. Les données ont suggéré que la qualité de vie des patients s'améliore également. Un effet favorable sur les tests hépatiques est aussi observé.

Toutefois, il persiste des incertitudes sur le bénéfice clinique de l'odevixibat dans le traitement des PFIC, principalement liées aux points suivants :

- les données cliniques concernent essentiellement les PFIC de type 1 et 2 ; l'effet de l'odevixibat dans les autres types de PFIC est très peu voire non documenté ; cinq patients ayant une PFIC de type 3 et un patient une PFIC de type 6 ont reçu l'odevixibat, et uniquement dans la phase d'extension ouverte ;
- le nombre de patients ayant reçu l'odevixibat est limité à 42 patients dans l'étude pivot versus placebo ;
- le choix de la posologie, 40 ou 120 µg/kg/j d'odevixibat, est mal étayé en l'absence de définition de la réponse au traitement claire (concentration en acides biliaires +/- effet sur le prurit +/- résultats des tests de la fonction hépatocellulaire) et de données solides permettant de comparer l'efficacité et le profil de tolérance des deux doses (N = 23 pour 40 µg/kg/j et N = 19 pour 120 µg/kg/j d'odevixibat dans l'étude randomisée) ;
- le recul d'utilisation est limité et le profil de tolérance doit être mieux caractérisé (données attendues en post-AMM) : parmi les 84 patients inclus dans l'analyse regroupant les résultats de l'étude pivot et la phase d'extension, 44 patients ont reçu au moins 52 semaines de traitement et seulement 26 patients au moins 76 semaines ;
- l'effet de l'odevixibat à long terme sur la qualité de vie des patients (troubles du sommeil, scolarité ...) et des aidants, et sur la morbi-mortalité des patients (atteintes hépatiques et recours à la chirurgie de dérivation biliaire, croissance, recours à la transplantation hépatique) a été évalué de manière exploratoire, cet effet reste à établir ;

A noter que l'odevixibat ne doit être proposé aux patients atteints de PFIC2 et porteurs de la mutation BSEP3 (absence de protéine de transport).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats (effectif et durée de suivi limité, pas de donnée PFIC autres que de type 1 et 2), l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. Une amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs aidants, du fait de la réduction du prurit, est toutefois attendue.

En conséquence, BYLVAY (odevixibat) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical mal couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

- Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PFIC		
A4250-008 (PEDFIC2) (en cours)	Etude d'extension de phase III multicentrique, non comparative.	Données intermédiaires disponibles : <i>cut-off</i> du 15 juillet 2020 Date d'estimation de la fin de l'étude : entre le milieu et la fin de l'année 2022, lorsque tous les patients de l'étude A4250-008 auront terminé 72 semaines de traitement Date prévue de la remise du rapport à l'EMA : juillet 2023

- Etudes en vie réelle

Dans le cadre de l'octroi d'une AMM sous circonstances exceptionnelles, le laboratoire s'est engagé à fournir des données complémentaires portant sur trois aspects différents :

- la maladie, notamment son évolution naturelle,
- l'efficacité du traitement par odevixibat,
- la tolérance du traitement par odevixibat.

Un protocole de recherche doit être fourni à l'EMA dans les 6 mois suivant l'obtention de l'AMM européenne (avant février 2022). Les données collectées devront être recueillies à partir d'un **registre de patients atteints de PFIC dans lequel seront également inclus les patients recevant l'odevixibat**. Il est prévu d'inclure les premiers patients traités par odevixibat mi-2022. Les données collectées sur l'évolution naturelle de la maladie seront fournies chaque année, celles relatives à l'efficacité et la tolérance de l'odevixibat sont annoncées en 2028.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Atrésie biliaire		
BOLD Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04336722	Etude clinique interventionnelle de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en triple aveugle, pour étudier l'efficacité et la sécurité d'odevixibat chez 200 enfants atteints d'atrésie biliaire et ayant subi une hépato-porto-entérostomie de Kasai.	Juin 2024 (estimation de la fin de l'étude)
Syndrome d'Alagille		

<p>ASSERT</p> <p>Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04674761</p>	<p>Etude clinique interventionnelle de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en triple aveugle, pour étudier l'efficacité et la sécurité d'odevixibat chez 63 patients atteints d'un syndrome d'Alagille.</p>	<p>Juillet 2022 (estimation de la fin de l'étude)</p>
---	---	---

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement actuel des PFIC repose sur des thérapeutiques ayant une action non spécifique, utilisées pour lutter contre les symptômes et signes cliniques : apports nutritionnels, prévention des carences vitaminiques, traitement des manifestations hépatiques dont le prurit sévère. Parmi les médicaments, sont utilisées hors AMM, l'acide ursodésoxycholique (sauf en cas de PFIC de type 3 où il dispose d'une indication en France), la rifampicine, l'hydroxyzine, des antihistaminiques, la naltrexone. Aucun de ces médicaments n'a démontré d'effet(s) à long terme et ne modifie le pronostic. Aussi, le recours à la chirurgie est nécessaire chez la plupart des patients, avec notamment la réalisation d'une dérivation biliaire, et la transplantation hépatique en dernier recours. Le principal motif de recours à la dérivation biliaire est un prurit non contrôlé par les médicaments, notamment en cas de PFIC de type 2. De plus, les patients ayant eu une dérivation biliaire réussie peuvent toujours avoir des concentrations sériques en acides biliaires élevées et un prurit sévère. En dernier recours, la transplantation hépatique est envisagée : elle supprime la cholestase chez les patients atteints de PFIC de types 1 et 2. Cependant en cas de PFIC de type 1, des manifestations extrahépatiques peuvent survenir après transplantation. On ne dispose donc pas de médicament spécifiquement indiqué en cas de PFIC (notamment de type 1 et 2, les plus fréquentes) et le besoin médical dans ces affections génétiques rares reste très important.

Place de BYLVAY (odevixibat) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients atteints de PFIC de type 1 et 2, la Commission de la Transparence considère que BYLVAY (odevixibat) est un traitement de 2ème intention qui doit être prescrit en addition au traitement médical de 1ère intention (AUDC +/- rifampicine), lorsque le prescripteur juge nécessaire de poursuivre l'effort thérapeutique pour diminuer les concentrations sériques d'acides biliaires et/ou réduire le prurit afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Chez les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC de type 2 (odevixibat non efficace), et dans les autres types de PFIC, la place de BYLVAY (odevixibat) ne peut être déterminée faute de données cliniques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC types 1 à 6 selon la mutation génétique) sont des maladies rares génétiques qui affectent de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des acides biliaires et/ou le transport des phospholipides ; elles évoluent vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique. Les PFIC notamment de type 1, 2 et 3 peuvent causer un prurit sévère, des troubles de la croissance et des dommages hépatiques irréversibles.

Les PFIC altèrent de manière importante la qualité de vie des patients, des aidants et de leur famille. En l'absence de traitement approprié, elles provoquent le décès du patient.

► BYLVAY (odevixibat) est un médicament à visée symptomatique (prurit) et préventive (complications). Il permet aussi de réduire la concentration sérique en acides biliaires.

► Son rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement des PFIC de type 1 et 2, chez les patients âgés de 6 mois et plus, est important après 24 semaines de traitement. Au-delà de cette durée et dans les autres types de PFIC, il reste à établir. Les données de tolérance sont très limitées.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (utilisées hors AMM sauf l'AUDC en cas de PFIC3) et non médicamenteuses, chirurgicales dont la dérivation des voies biliaires, et en dernier recours la transplantation hépatique.

► BYLVAY (odevixibat) est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être prescrit en association au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine) lorsque le contrôle de la concentration sérique en acides biliaires et/ou le prurit est insuffisant.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des PFIC et de leur rareté,
- du besoin médical très mal couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité, mais attendu sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire établi sur le parcours de soins (recours à la chirurgie) et/ou de vie (scolarité notamment),

BYLVAY (odevixibat) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BYLVAY (odevixibat) est :

- **Important dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) chez les patients âgés de 6 mois et plus.**
- **Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de PFIC.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3 de la PFIC 2) chez les patients âgés de 6 mois et plus et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres types de PFIC.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Dans le périmètre de remboursement :**

Prenant en compte :

- la qualité méthodologique de l'étude (contrôlée, randomisée, double-aveugle) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'odevixibat dans la PFIC de type 1 et 2, maladies génétiques très rares,
- la supériorité démontrée en termes d'efficacité de l'odevixibat, à la posologie de 40 µg/kg/j après 24 semaines de traitement en addition au traitement médical de 1^{ère} intention (AUDC +/- rifampicine essentiellement, hors AMM), en comparaison au placebo sur la proportion de

- patients ayant eu une réduction des concentrations sériques d'acides biliaires (critère principal de jugement : 10/23 (43,5%) versus 0/20 (0%) sous placebo, $p = 0,0015$) et la proportion d'évaluations positives du prurit (critère secondaire : 58,31 % versus 28,74% sous placebo),
- les données exploratoires suggérant une amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs aidants du fait de la réduction du prurit et,
 - le besoin médical important concernant l'amélioration du prurit relayé par l'association de patients ;

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité et de tolérance solides au-delà de 24 semaines,
- les incertitudes sur l'effet du traitement pour supplanter ou différer le recours à la dérivation biliaire externe, et/ou à la transplantation hépatique ;

la Commission de la Transparence considère que BYLVAY (odevixibat) en association aux traitements médicamenteux actuellement utilisés tels que l'acide ursodésoxycholique (AUDC) ou la rifampicine (hors AMM) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des PFIC de type 1 et 2 (en dehors du sous-type BSEP3).

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**
Sans objet.

09.3 Population cible

► **Dans le périmètre de remboursement :**

La population cible de BYLVAY (odevixibat) correspond aux patients de 6 mois et plus atteints de cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et 2 avec un contrôle insuffisant du prurit malgré un traitement médical de 1^{ère} intention.

Selon une revue de la littérature (Baker et al., 2019, EPAR, Réf 22), la prévalence de la PFIC en Europe est estimée à 0,07 personne sur 10 000. Sur la base d'une population en Europe de 520 millions d'habitants, le nombre de patients atteints de PFIC serait donc compris entre 4 000 et 5 000 patients. Les PFIC de type 1 et 2 représentent les deux tiers des cas de PFIC et la PFIC3 le dernier tiers. (Davit-Spraul, 2009, EPAR, réf 16 et 31). Les PFIC sont responsables d'environ 10 à 15% des causes de cholestases néonatales (1 cas sur 100 000 naissances), et 10 à 15% des indications de transplantation hépatique chez l'enfant. (EPAR ; Réf 16, 22 et 33). Etant donné le peu de données épidémiologiques disponibles en France dans la PFIC, le laboratoire Albireo a réalisé un modèle de prévision en 2020 pour estimer la population cible en France des deux principaux types de PFIC (PFIC 1 et 2).

Tableau 16 : Incidence et prévalence en France des PFIC 1 et 2 estimés pour 2020

Maladie	Population française	Taux de natalité*	Incidence	Répartition (%)	Incidence	Prévalence
PFIC 1	65 129 728	11,6	1:75 000	17%	2	51
PFIC 2			1:75 000	50%	5	150

PFIC : cholestase intrahépatique progressive familiale.

* population de l'ONU : « The World Population Prospects: 2015 Revision »

En France, la population cible de BYLVAY (odevixibat) correspond aux patients de 6 mois et plus atteints de PFIC de type 1 et 2 estimés à environ 200 patients.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**
Sans objet.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. **Néanmoins, la Commission souligne que la mise à disposition de BYLVAY (odevixibat) sous une forme galénique liquide serait plus adaptée à de jeunes enfants.**

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de suivi en cours (date prévue de la remise du rapport à l'EMA : juillet 2023) et de toute autres donnée permettant d'apprécier l'impact du médicament sur la prise en charge des patients : recours à la dérivation biliaire différée, recours à la transplantation en particulier, notamment les données du registre de patients atteints de PFIC demandés par l'EMA (données d'efficacité et de tolérance attendues en 2028).

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23/07/2021 Date d'examen : 13/10/2021 Date d'adoption : 27/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AMFE – Association Foie Enfants)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>BYLVAY 200 microgrammes, gélule</u> Boite de 30 (CIP : en 13) <u>BYLVAY 400 microgrammes, gélule</u> Boite de 30 (CIP : en 13) <u>BYLVAY 600 microgrammes, gélule</u> Boite de 30 (CIP : en 13) <u>BYLVAY 1 200 microgrammes, gélule</u> Boite de 30 (CIP : en 13)
Demandeur	ALBIREO AB
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/07/2021. AMM sous circonstances exceptionnelles.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastro-entérologie. Médicament orphelin : la Commission Européenne (CE) a accordé le statut de médicament orphelin à odevixibat dans l'indication de la cholestase intrahépatique progressive familiale le 17/07/2012 (EU/3/12/1028) à la suite de l'avis positif émis par le comité des médicaments orphelins (COMP) le 13/06/2012 (EMA/COMP/426291/2012). ATU nominative : une ATU nominative a été autorisée par l'ANSM le 28/04/2021.
Code ATC	A05AX

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire