

Décision n°2023.0150/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BYLVAY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 avril 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité BYLVAY reçue le 14 décembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 27 janvier 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 10 mars 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 4 avril 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BYLVAY, dans l'indication « Traitement de la cholestase et du prurit associés au syndrome d'Alagille pour les patients de la naissance à l'âge adulte ».

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le syndrome d'Alagille (SAG) est une maladie multisystémique complexe, rare, génétique et autosomique dominante. Cliniquement, la maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique. Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %).
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les médicaments à visée symptomatique utilisés hors AMM sont d'efficacité limitée, avec un profil de tolérance limitant leur utilisation, notamment en pédiatrie. Un autre médicament est disponible pour les patients dans une indication thérapeutique similaire. Toutefois il n'est pas considéré comme un traitement approprié car la qualité de la démonstration ne permet pas d'assurer

l'absence de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

- Dans la mesure où le syndrome d'Alagille est grave, rare et invalidant, que le prurit associé, fréquent, peut être sévère et très invalidant et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car :
 - o il dispose d'un plan de développement clinique adapté (essai contrôlé randomisé versus placebo) et présente des résultats cliniques étayant fortement la présomption d'un bénéfice clinique pour le traitement symptomatique du prurit chez les enfants atteints par le syndrome d'Alagille, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comprend pas de traitement de référence ;
 - o son efficacité est établie pour réduire le prurit cholestatique dans une autre affection génétique rare (PFIC de type 1 et 2) ;
 - o son profil de tolérance présumé semble bon ;
 - o et il comble un besoin médical mal couvert pour traiter le prurit sévère associé au syndrome d'Alagille notamment chez des (jeunes) enfants.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Bylvay 200 microgrammes, gélules

Bylvay 400 microgrammes, gélules

Bylvay 600 microgrammes, gélules

Bylvay 1 200 microgrammes, gélules

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastro-entérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 avril 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

odévixibat

BYLVAY 200µg, 400µg,
600µg, 1200µg,

gélule

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-
AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille
- Adulte, enfant et nourrisson
- Secteur : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

BYLVAY (odevixibat) est destinée à traiter le prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille, une maladie grave, rare et invalidante. C'est une maladie multisystémique complexe, rare, génétique et autosomique dominante. Cliniquement, la maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique. Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %).

Il n'existe pas de traitement approprié.

Chez les patients atteints du syndrome d'Alagille, les médicaments utilisés dans le prurit cholestatique sont des traitements non spécifiques, symptomatiques, utilisés hors AMM (sauf la rifampicine). Ils sont parfois inefficaces et mal tolérés et n'ont pas d'effet démontré sur les complications hépatiques et le recours aux transplantations hépatiques dans le syndrome d'Alagille. **Erreur ! Signet non défini.**¹

Un autre médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs et réversibles du transporteur iléal d'acide (maralixibat : LIVMARLI) a été récemment évalué par

¹ Vandriel SM, Liting L, She H, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73: S554–5.

la Commission de la transparence dans l'indication AMM suivante : « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois. » (Avis favorable à la prise en charge ville et hôpital le 22/02/2023, SMR modéré, ASMR IV). Une autorisation d'accès précoce post-AMM a également été octroyée à LIVMARLI (maralixibat) dans la même indication (décision HAS du 23/02/2023) ; dans ce cadre il est disponible pour les patients depuis le 13/03/2023. Toutefois il n'est pas considéré comme un traitement approprié car la qualité de la démonstration ne permet pas d'assurer l'absence de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce compte tenu des éléments suivants :

- son évaluation repose principalement sur les résultats d'une étude pivot de phase 2 versus une étude de phase III,
- la durée de la phase comparative versus placebo n'a été que de 4 semaines versus 24 semaines pour BYLVAY,
- l'évaluation de la sévérité du prurit, mesurée par le score ItchRO et évalué par les aidants et par les patients, a été un critère secondaire (car sans gestion du risque alpha) alors qu'il s'agit d'un des critères cliniquement pertinents,
- l'évaluation du critère de jugement principal, la variation des concentrations sériques à jeun d'acides biliaires, a été faite dans un sous-groupe des patients (15/31) : ayant répondu au traitement par le maralixibat durant la phase de titration (réduction d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18) dont 5 patients dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo.

NB : le dernier patient de l'étude pivot de phase 3 ASSERT évaluant BYLVAY (odéxivibat) a été inclus le 29/03/2022 alors que LIVMARLI (maralixibat) a obtenu son AMM le 9/12/2022 (AMM sous circonstances exceptionnelles). Par ailleurs, BYLVAY a également une AMM dans le traitement du prurit « chez les patients de 6 mois et plus atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (avis de la Commission du 27/10/2021 : SMR important ; ASMR III dans la prise en charge).

Dans la mesure où le syndrome d'Alagille est grave, rare et invalidant, que le prurit associé, fréquent, peut être sévère et très invalidant et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- il dispose d'un plan de développement clinique adapté (essai contrôlé de phase III randomisé versus placebo) et présente des résultats cliniques étayant fortement la présomption d'un bénéfice clinique pour le traitement symptomatique du prurit chez les enfants atteints par le syndrome d'Alagille, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comprend pas de traitement de référence ;
- son efficacité est établie pour réduire le prurit cholestatique dans une autre affection génétique rare (PFIC de type 1 et 2) ;
- son profil de tolérance présumé semble bon ;
- et il comble un besoin médical mal couvert pour traiter le prurit sévère associé au syndrome d'Alagille chez notamment des (jeunes) enfants.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude ASSERT	8
3.2.2 Etude d'extension : ASSERT-EXT (toujours en cours de recrutement)	10
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données de l'étude ASSERT	12
3.3.2 Données de l'étude extension ASSERT-EXT	12
3.3.3 Autres données	12
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	14
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2 Absence de traitement approprié	14
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	15
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	15
5.5 Recommandations	16
6. Annexes	16

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (ATC) Présentations concernées*	BYLVAY (odévixibat) BYLVAY 200 microgrammes, gélules - Boîte de 30 (CIP : 34009 302 370 4 5) BYLVAY 400 microgrammes, gélules - Boîte de 30 (CIP : 34009 302 370 6 9) BYLVAY 600 microgrammes, gélules - Boîte de 30 (CIP : 34009 302 370 7 6) BYLVAY 1 200 microgrammes, gélules - Boîte de 30 (CIP : 34009 302 370 8 3)
Laboratoire	Exploitant : Pharma Blue Mandataire : Nextep Health
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 3 mois ou plus » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament BYLVAY 200/400/600/1200 microgrammes, gélules dans l'indication thérapeutique : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. » (Avis de l'ANSM du 04/04/2023)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Statut particulier Médicament orphelin le 9 août 2012 (EU/3/12/1040).
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'odevixibat est de 120 µg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin. Une réduction de la dose à 40 µg/kg/jour peut être envisagée en cas de problèmes de tolérance. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif réversible du transporteur iléal d'acide biliaire (IBAT).
Mécanisme d'action	Action inhibitrice locale, au niveau de l'iléon distal, qui a pour effet de diminuer la recapture des acides biliaires et d'augmenter la clairance des acides biliaires à travers le côlon.
Information au niveau international*	BYLVAY (odévixibat) ne dispose pas d'AMM à l'étranger dans le traitement du prurit cholestatique associés au syndrome d'Alagille.
Autres indications de l'AMM	BYLVAY (odévixibat) est également indiqué dans le « traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois ou plus ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BYLVAY (odévixibat) 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. » et lui a reconnu un SMR important et un ASMR III et a rendu un avis

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	défavorable au remboursement dans les autres types de PFIC. (Avis du 27/10/21)
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 5 avril 2023. – Date d'adoption : 5 avril 2023. Contribution écrite de l'Association Maladie Foie Enfants (AMFE) Expertise externe : Oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le syndrome d'Alagille (SAG) est une maladie multisystémique complexe rare, génétique, autosomique dominante, causée par des mutations hétérozygotes sur les gènes *jagged 1* (JAG1) ou *notch receptor 2* (NOTCH2), codant pour les composants de la voie de signalisation Notch.

L'impact du SAG sur le foie est caractérisé par une paucité des voies biliaires, avec des voies biliaires étroites et mal formées, qui conduit à une cholestase chronique intrahépatique sévère avec accumulation systémique d'acides biliaires² et l'apparition de lésions hépatiques³. La maladie du foie associée à l'impact le plus important sur le fardeau de la maladie pour la plupart des patients vivant avec cette maladie^{4,5}.

La cholestase intrahépatique chronique sévère survient dans environ 95% des cas, généralement avant les 3 premiers mois de vie. Des niveaux élevés d'acides biliaires sériques, de prurit et d'ictère (bilirubine élevée) sont les caractéristiques du SAG et reflètent le flux biliaire altéré **Erreur ! Signet non défini.**

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Cliniquement, la maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique⁶. Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue

² Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):251-7. doi: 10.1038/ejhg.2011.181. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21934706; PMCID: PMC3283172.

³ Gonzales E, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755627.

⁴ Kamath, et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:148–56.

⁵ Vandriel SM, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. *J Hepatol.* 2020;73:S554–5.

⁶ Kamath, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl.* 2012;18(8):940-948

chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %) **Erreur ! Signet non défini.**

Une malabsorption des vitamines liposolubles et un risque accru de fractures osseuses dues à une malformation des travées osseuses peuvent également être présents.

Les symptômes liés à la cholestase entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Un diagnostic de SAG est posé généralement sur la base d'une histologie hépatique montrant une paucité des voies biliaires, d'un génotypage et doit répondre à au moins 3 des critères principaux suivants : cholestase chronique, traits caractéristiques du visage (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), anomalies ophtalmiques, atteintes squelettiques, anomalies cardiovasculaires, anomalies rénales et anomalies vasculaires^{7,8,9}. Une analyse génétique confirme le diagnostic. Le diagnostic du SAG survient généralement au cours de la première année de vie, l'âge au moment de la présentation clinique allant de moins de 3 mois à 10 ans⁶.

Épidémiologie

L'incidence du SAG est estimée entre 1 naissance sur 30 000 et 1 naissance sur 70 000^{10,11}. Cependant, en raison de la nature phénotypique variable du SAG, il est probable que cette pathologie soit sous-diagnostiquée ou mal diagnostiquée.

Le taux de mortalité du SAG varie de 17 à 26%^{12,13}. L'espérance de vie estimée à 20 ans est de 75 % pour les patients atteints du SAG, de 80 % pour les patients atteints du SAG qui ne nécessitent pas de transplantation hépatique et de 60 % pour les patients atteints du SAG qui nécessitent une transplantation hépatique¹³. Pour les patients atteints du SAG qui ont eu une transplantation hépatique, le taux de survie à 1 an estimé est de 87 %⁶.

La survie sans greffe du foie chez les patients atteints du SAG varie de 24 à 41 % à l'âge de 18,5 ans⁶. **Erreur ! Signet non défini.**

2.2 Prise en charge actuelle

Les enfants atteints de syndrome d'Alagille doivent être suivis dans des centres de référence. Les objectifs de la prise en charge sont la réduction/disparition des symptômes (prurit) et des complications hépatiques, des xanthomes, d'éviter/différer le recours à la chirurgie, de préserver la qualité de vie et d'améliorer la croissance.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif du syndrome d'Alagille. Le traitement médical est symptomatique et comprend notamment une prise en charge nutritionnelle (primordiale, elle comprend un régime hypercalorique avec supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes et en vitamines liposolubles), le traitement d'une atteinte cardiaque et/ou rénale, en plus du traitement du prurit cholestatique.

⁷ Kamath et al. Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. *Patient* 2018; 11: 69–82.

⁸ Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013;17(2):279-300.

⁹ Kamath, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):580-586.

¹⁰ Ayoub MD, Kamath M. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 6;10(11):907. doi: 10.3390/diagnostics10110907. PMID: 33172025; PMCID: PMC7694636..

¹¹ Leonard LD, et al. Clinical utility gene card for: Alagille syndrome (ALGS). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(3).

¹² Alagille D, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987 Feb;110(2):195-200. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80153-1. PMID: 3806290.

¹³ Emerick KM, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):822-9. doi: 10.1002/hep.510290331. PMID: 10051485.

Le traitement symptomatique classique fait appel à l'acide ursodésoxycholique (souvent utilisé en 1^{ère} intention, hors AMM, mais sans que son effet sur les complications hépatiques n'ait été établi) et/ou la rifampicine.¹⁴ Devant un prurit instable, résistant au traitement médicamenteux « classique », des dérivations biliaires peuvent être envisagées, telle qu'une cholécystotomie. Mais leur efficacité est incertaine, et avec des conséquences sur la vie quotidienne importantes. C'est pourquoi le prurit réfractaire est à l'origine d'une indication de transplantation hépatique. Celle-ci serait nécessaire chez 21 à 50 % des patients.¹⁵

Les traitements médicamenteux/non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation (prurit cholestatique) sont les suivants :

– Traitements médicamenteux

LIVMARLI (maralixibat) a l'AMM dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois (AMM sous circonstances exceptionnelles le 9/12/2022). La Commission a considéré qu'il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois (SMR modéré, ASMR IV dans la prise en charge). Elle a recommandé que la prescription initiale soit hospitalière et que le suivi des patients soit réalisé par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a également été octroyée à LIVMARLI (maralixibat) dans la même indication (décision HAS du 23/02/2023) ; dans ce cadre il est disponible pour les patients depuis le 13/03/2023.

→ Médicaments utilisés hors AMM (avis d'experts) :

- acide ursodésoxycholique (DELURSAN 250 mg et 500 mg par comprimé, lab. TEVA SANTE ; CHOLURSO 250 et 500 mg, laboratoires MAYOLY SPINDLER) ayant l'AMM en cas de « cholestase intrahépatique familiale progressive de type III » (SMR important, ASMR V).
- rifampicine (RIFADINE), un antibiotique de la famille des rifamycines
- cholestyramine (QUESTRAN) qui a l'AMM en cas de « prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes. » (SMR important)

– Traitements non-médicamenteux

- Prise en charge nutritionnelle primordiale¹⁶.
- Traitement du prurit : dérivation biliaire et transplantation hépatique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

¹⁴ Turmpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2012; 20:251-7.

¹⁵ Ben Ameer, S et al. "Management of cholestatic pruritus in children with Alagille syndrome: Case report and literature review." Arch Pediatr. 2016 ;23(12):1247-1250

¹⁶ Kamath et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:148–56.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BYLVAY (odevixibat) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints du syndrome d'Alagille :

- une étude de phase III (ASSERT - A4250-012) comparative en double aveugle, randomisée (2 :1), contrôlée par placebo, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, réalisée chez 52 patients de tout âge et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'odevixibat par voie orale à la posologie de 120 µg/kg/j pour traiter le prurit et réduire la concentration sérique des acides biliaires;
- la phase d'étude d'extension de cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme (72 semaines) de l'odevixibat pour le traitement du prurit chez les patients ayant terminé les 24 semaines de l'étude ASSERT. Le recrutement est toujours en cours.

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 20 enfants ayant un prurit cholestatique donc 6 atteints d'un syndrome d'Alagille (NCT02630875). Les résultats de cette étude ne sont pas détaillés.¹⁷

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ASSERT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, comparative, multicentrique (21 centres dans 10 pays dont 3 centres en France ayant inclus 4 patients). L'objectif est de démontrer l'efficacité de l'administration de doses quotidiennes répétées d'odevixibat pour le traitement du prurit. L'étude a été réalisée chez 52 patients avec un SAG confirmé génétiquement. La durée de la phase randomisée en double aveugle a été de 24 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 28 jours après la visite de la semaine 24. Parmi les critères secondaires d'efficacité, seule l'évolution de la concentration d'acides biliaires sériques a été évaluée selon une analyse séquentielle hiérarchisée.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir soit l'odevixibat (A4250) 120 µg/kg/j 1 fois par jour par voie orale, soit un placebo.

La randomisation a été stratifiée selon l'âge (< ou > 10 ans). L'étude devait inclure environ 36 participants, en supposant un taux d'abandon d'environ 20%. Il n'y a pas d'hypothèse faite sur la taille d'effet attendu.

Critère de jugement principal

- **évolution de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant** entre l'inclusion et le 6^{ème} mois de traitement (semaines 21 à 24), mesurée par l'outil ObsRO (Observer-Reported Outcome) développé par Albireo. L'analyse a été déterminée à partir d'un modèle à effets mixtes à mesures répétées (MMRM) modélisant la variation par rapport à l'inclusion pour chaque score moyen de prurit sur quatre semaines, avec l'âge à l'inclusion, le score de prurit à l'inclusion, la bilirubine conjuguée à l'inclusion, le groupe de traitement, le temps (en mois) et l'interaction traitement/temps dans le modèle. Le test d'analyse statistique utilisé a été un test unilatéral avec un niveau de risque alpha de 0,025.

¹⁷ Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(5):101751.

Critères de jugement secondaires :

- **critères évalués avec gestion du risque alpha (analyse séquentielle hiérarchisée)** : variation des concentrations sériques d'acides biliaires entre le début et la fin de la période de traitement.
- **autres critères secondaires** : en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont exploratoires. Parmi ceux-ci ont été évalués notamment :
 - pourcentage de patients répondeurs ayant une diminution cliniquement significative de l'intensité du prurit (définie par une diminution d'au moins 1,5 point du score issu de l'utilisation des outils ObsRO et PRO).
 - variation, entre l'inclusion et la semaine 24, des scores de sévérité du prurit et des lésions de grattage rapportés respectivement par les patients (PRO) et les aidants (ObsRO) du matin et du soir.
 - variation, entre l'inclusion et la semaine 24, des paramètres du sommeil mesurés par les outils ObsRO et PRO.
 - variation, entre l'inclusion et la semaine 24, des scores de qualité de vie mesurée par le questionnaire pédiatrique PedsQL.
 - impression du patient sur l'effet du traitement, telle qu'elle a été enregistrée lors des entretiens de sortie à la semaine 24.
 - incidence des événements indésirables graves (EIG) survenus pendant le traitement, recueilli à partir des informations des rapports des patients.

Population de l'étude

L'étude a inclus 52 patients, 35 randomisés dans le groupe odevixibat et 17 dans le groupe placebo.

Aucun n'a arrêté prématurément l'étude. Des déviations au protocole ou des interruptions de traitement susceptibles d'affecter les données d'efficacité ont concerné cinq patients (9,6 %). Leurs données ont été exclues de l'ensemble d'analyse PP.

Les principales caractéristiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes à l'exception de la proportion de patients âgés de moins de 2 ans qui était plus élevée dans le groupe placebo (29,4 %) que dans le groupe odevixibat (8,6 %). L'âge moyen des patients était de 6,29 ans (de 0,5 à 15,5 ans). Les patients du groupe odevixibat avaient aussi un déficit de croissance plus important à l'inclusion que ceux du groupe placebo, tant pour les z-scores médians de taille (-1,72 contre -1,51) que pour les z-scores médians de poids (-1,82 contre -1,46). A noter l'absence de données dans la population adulte (> 18 ans).

Tous les patients avaient un diagnostic confirmé de syndrome d'Alagille, 48 étant porteurs d'une mutation de JAG1 et 4 d'une mutation de NOTCH2. Le temps médian depuis le diagnostic était de 4,40 ans.

Co-Traitements

A l'inclusion, 51 (98,1 %) patients recevaient des médicaments antiprurigineux, dont 46 (88,5 %) l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et 34 (65,4 %) la rifampicine.

Les médicaments destinés à traiter le prurit (AUDC, rifampicine et antihistaminiques) ont été autorisés à condition que la dose soit stable depuis au moins 4 semaines et qu'aucun changement de dose ne soit prévu pendant la période de l'étude. Les 52 patients ont pris au moins un traitement concomitant pendant la période de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'odevixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant mesurée par l'outil ObsRO à la semaine 21-24 : les variations moyennes (écart-type) du score mensuel par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été de -1,66 (0,966) dans le groupe odevixibat et de - 0,76 (0,820) dans le groupe placebo., soit une différence moyenne de - 0,88 (IC_{95%} [- 1,44 ; - 0,33] ; p_{unilatéral} = 0,0012).

Résultats sur le critère de jugement secondaire analysé avec gestion du risque alpha

La concentration moyenne d'acides biliaires sériques dans le groupe odevixibat est passé de 237,4 à l'inclusion à 149,0 µmol/L à la fin de l'étude, et de 246,1 µmol/L à 270,7 µmol/L dans le groupe placebo. L'odevixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation des concentrations sériques d'acides biliaires entre le début et la semaine 24, soit une différence moyenne des moindres carrés de - 112,74 µmol/L, IC_{95%} [- 178,78 ; - 46,69], p_{unilatéral} = 0,0006).

Pour les autres critères secondaires (sommeil, sévérité du prurit, soulagement des symptômes, score de grattage), exploratoires (pas de gestion du risque alpha), une amélioration est possible mais non démontré (résultats exploratoires).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ASSERT dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire PedsQL : les scores totaux rapportés par les soignants ont augmenté entre le début de l'étude et la semaine 24 pour les patients des groupes odevixibat et placebo, avec des augmentations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 24 de 12,75 (17,809) pour le groupe odevixibat et de 9,47 (9,281) pour le groupe placebo. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude d'extension : ASSERT-EXT (toujours en cours de recrutement)

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III d'extension non comparative de suivi des patients ayant terminé l'étude ASSERT pour évaluer sa tolérance et son efficacité jusqu'à 72 semaines.

Critère de jugement principal : même critère que celui de la phase comparative mais évaluée entre l'inclusion et la 72^{ème} semaine.

Population de l'étude

Les données présentées, issues d'une analyse intermédiaire à 24 semaines (date de cut-off : 9/09/2022) concernent 49/53 patients, tous ayant reçu l'odevixibat à la posologie de 120 µg/kg x1/j par voie orale. Ces patients ont un âge médian de 5,40 ans (variant de 1 an à 15,8 ans), 32 avaient reçu l'odevixibat et 17 un placebo au cours de la phase comparative. A l'inclusion, les niveaux médians des paramètres biochimiques hépatiques étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'odevixibat (ALAT 185,6 U/L, ASAT 170,0 U/L et bilirubine totale 33,90 µmol/L) que dans le groupe placebo (ALAT 114,0 U/L, ASAT 131,0 U/L et bilirubine totale 40,0 µmol/L). En début de suivi, 98,0 % des patients (48/49) recevaient des médicaments contre le prurit, dont 43 (87,8 %) de l'acide ursodésoxycholique (AUDC).

Résultats de l'analyse intermédiaire pour la variation par rapport à l'inclusion du score mensuel de gravité du prurit jusqu'à la semaine 72, basé sur le pire score du prurit (item 1) des évaluations ObsRO du matin et du soir.

Pour les 32 patients ayant reçu l'odevixibat dans l'étude ASSERT le score de sévérité du prurit qui a été maintenu avec une variation moyenne de l'inclusion aux semaines 9-12 de 0,35 (0,467) et aux semaines 21-24 de 0,45 (0,684).

Pour les 17 patients naïfs du traitement, une légère diminution du score de grattage a été notée aux semaines 1 à 4 du traitement, puis une diminution du score de grattage a été observée aux semaines 9 à 12 et 21 à 24, avec des variations moyennes (ET) par rapport à l'inclusion de -1,43 (0,800) et -2,24 (0,508), respectivement.

Autres résultats (également exploratoires)

– Evaluation du prurit à la semaine 24 : patients répondeurs¹⁸

Les résultats présentés concernent les patients naïfs de traitement. Pour les patients ayant reçu le placebo au cours de la phase comparative, 5/10 patients ont eu une réduction $\geq 1,5$ point et 7/10 une réduction $\geq 1,0$ point du score de sévérité du grattage aux semaines 9-12 après le début du traitement par l'odevixibat ; aux semaines 21-24, les 5 patients évalués ont atteint une réduction $\geq 1,5$ point.

– Variation par rapport à l'inclusion au cours du temps des concentrations sériques d'acides biliaires

Pour les patients ayant déjà reçu l'odevixibat, des réductions supplémentaires par rapport à l'inclusion ont été observées. Aux semaines 12 et 24, les variations moyennes (écart-type) par rapport aux valeurs initiales des taux d'acides biliaires sériques ont été de -17,4 (90,60) $\mu\text{mol/L}$ et de -70,9 (121,05) $\mu\text{mol/L}$, respectivement.

Pour les patients ayant reçu un placebo, le traitement par l'odevixibat a entraîné une réduction rapide de la concentration d'acides biliaires sériques, des réductions supplémentaires étant observées à la semaine 24. A la semaine 4 du traitement, la variation moyenne (SD) des acides biliaires sériques a été de 111,2 (76,55) $\mu\text{mol/L}$ et à la semaine 24, elle a été de 120,5 (105,31) $\mu\text{mol/L}$.

– Les données suggèrent également une amélioration du sommeil.

– Chirurgie de dérivation biliaire ou transplantation hépatique : aucun des 49 patients n'avait dû recourir à une chirurgie de dérivation biliaire ou de transplantation hépatique.

Compte tenu de la méthodologie du suivi, les résultats sont observationnels. Ces données sont à interpréter par ailleurs en tenant compte de l'attrition (à la semaine 24, le nombre de patients suivi était divisé par trois).

¹⁸ Le seuil cliniquement significatif pour la modification du score de grattage a été déterminé comme étant compris entre 1,0 et 1,5 sur la base de l'analyse psychométrique en aveugle réalisée sur les données de l'étude A4250-012. Des analyses des répondeurs ont été effectuées en utilisant les limites supérieure et inférieure du seuil.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de l'étude ASSERT

Des effets indésirables graves survenus au cours du traitement ont été rapportés chez 5 (14,3 %) des 35 patients ayant reçu l'odevixibat. Chez 1 patient du groupe odevixibat, l'EIG a été évalué comme lié au traitement.

Système Organe Classe Terme préférentiel	Placebo N=17 n (%)	Odevixibat N=35 n (%)
Patients présentant au moins un effet indésirable lié au traitement	3 (17,6%)	8 (22,9%)
Troubles gastro-intestinaux	1 (5,9%)	7 (20,0%)
Diarrhée	1 (5,9%)	4 (11,4%)
Vomissement	0	2 (5,7%)
Douleur abdominale	1 (5,9%)	1 (2,9%)
Douleur abdominale supérieure	0	1 (2,9%)
Décoloration des selles	0	1 (2,9%)
Selles fréquentes	0	1 (2,9%)
Hématémèse	0	1 (2,9%)
Nausées	0	1 (2,9%)
Investigations	2 (11,8%)	4 (11,4%)
Augmentation des triglycérides sanguins	0	1 (2,9%)
Augmentation des enzymes hépatiques	1 (5,9%)	1 (2,9%)
Augmentation du ratio international normalisé	1 (5,9%)	1 (2,9%)
Diminution du poids	0	1 (2,9%)

3.3.2 Données de l'étude extension ASSERT-EXT

La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude était de 14,57 semaines pour les patients ayant reçu l'odevixibat dans l'étude A4250-012 et de 13,29 semaines pour ceux ayant reçu le placebo au moment de la date du cut-off des données. Des EI liés au traitement ont été rapportés chez 7 (14,3 %) des 49 patients. Les effets indésirables rapportés sont similaires à ceux de l'étude ASSERT.

3.3.3 Autres données

Dans la PFIC (autre situation clinique où BYLVAY a une AMM conditionnelle, le RCP indique l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la diarrhée (7 % des patients). Il est également précisé 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. [...] 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-glutamyl-transférase, 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. »

Le Plan de Gestion des risques (PGR) de BYLVAY (odevixibat) à l'issue de l'octroi de l'AMM conditionnelle fait état des éléments suivants :

- risques importants identifiés : diarrhée cliniquement significative ou grave entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique
- risques importants potentiels : hépatotoxicité ; toxicité embryofœtale et interactions avec les médicaments liposolubles.
- informations manquantes : utilisation à long terme ; utilisation pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

BYLVAY (odévixibat) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin des enfants atteints par le syndrome d'Alagille (absence de donnée sur un éventuel impact sur le recours à la dérivation biliaire et la transplantation hépatique ; pas d'effet démontré sur les complications hépatiques ; pas d'effet attendu sur les autres atteintes).

Il serait souhaitable qu'une forme pharmaceutique de BYLVAY adaptée aux jeunes enfants et nourrissons (comme une solution buvable avec un doseur) soit mise à disposition des patients pour éviter les erreurs de dosage et faciliter la prise du médicament.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Etude ASSERT EXT est l'étude extension en cours de l'étude ASSERT (disponibilité des données attendues en mars 2024).

4. Discussion

Au total, la Commission souligne l'effort de développement de BYLVAY (odévixibat) pour le traitement du prurit cholestatique, symptôme très invalidant d'une maladie rare de l'enfant, avec réalisation d'une étude de phase 3 randomisée et en double aveugle.

La supériorité de l'odévixibat en comparaison au placebo et en association aux autres médicaments du prurit habituellement utilisés (AUD, rifampicine) a été établie sur la réduction de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant mesurée par l'outil ObsRO jusqu'à la semaine 21-24 chez 52 patients atteints du syndrome d'Alagille. Une diminution des concentrations sériques d'acides biliaires entre le début et la semaine 24 a aussi été démontrée.

Le profil de tolérance de l'odévixibat semble acceptable. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté depuis l'évaluation de BYLVAY (odévixibat) dans le « traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois ou plus » où ce médicament avait montré son intérêt pour réduire notamment le prurit

dans la PFIC de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des points suivants :

- La réduction du prurit sévère par l'odevixibat dans le syndrome d'Alagille est bien établi jusqu'à 24 semaines ;
- à moyen et long terme, son efficacité sur la qualité de vie, la morbi-mortalité (complications hépatiques liée à la cholestase chronique) et le recours à la dérivation biliaire/transplantation hépatique reste à établir ;
- l'absence de données dans la population adulte (> 18 ans),
- bien que le profil de tolérance semble bon (principalement diarrhées peu sévères attendues), le recul d'utilisation et le nombre de patients exposés à l'odevixibat restent encore limités, notamment pour lever une éventuelle hépatotoxicité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de BYLVAY (odévixibat) sur la morbi-mortalité ; l'effet sur la qualité de vie reste à confirmer.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BYLVAY (odévixibat) dans l'indication concernée « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. » :

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

BYLVAY (odevixibat) est destinée à traiter le prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille, affection génétique rare, grave et invalidante ; ce symptôme fréquent peut être très invalidant et peut motiver le recours à la dérivation biliaire ou la transplantation hépatique.

5.2 Absence de traitement approprié

Chez les patients atteints du syndrome d'Alagille, les médicaments utilisés dans le prurit cholestatique sont des traitements non spécifiques, symptomatiques, utilisés hors AMM (sauf la rifampicine). Ils sont parfois inefficaces et mal tolérés et n'ont pas d'effet démontré sur les complications hépatiques et le recours aux transplantations hépatiques dans le syndrome d'Alagille. **Erreur ! Signet non défini.**¹⁹

Un second médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs et réversibles du transporteur iléal d'acide (maralixibat : LIVMARLI) a été récemment évalué par la Commission de la transparence dans l'indication AMM suivante : « traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois. » (avis favorable à la prise en charge ville et hôpital le 22/02/2023, SMR modéré, ASMR IV). Une autorisation d'accès précoce post-AMM a également été octroyée à

¹⁹ Vandriel SM, Liting L, She H, et al. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. J Hepatol. 2020;73: S554–5.

LIVMARLI (maralixibat) dans la même indication (décision HAS du 23/02/2023) ; dans ce cadre il est disponible pour les patients depuis le 13/03/2023. Toutefois il n'est pas considéré comme un traitement approprié car la qualité de la démonstration ne permet pas d'assurer l'absence de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce compte tenu des éléments suivants :

son évaluation repose principalement sur les résultats d'une étude pivot de phase 2 versus une étude de phase III,

- la durée de la phase comparative versus placebo n'a été que de 4 semaines versus 24 semaines pour BYLVAY,
- l'évaluation de la sévérité du prurit, mesurée par le score ItchRO et évalué par les aidants et par les patients, a été un critère secondaire (car sans gestion du risque alpha) alors qu'il s'agit d'un des critères cliniquement pertinents,
- l'évaluation du critère de jugement principal, la variation des concentrations sériques à jeun d'acides biliaires, a été faite dans un sous-groupe des patients (15/31) : ayant répondu au traitement par le maralixibat durant la phase de titration (réduction d'acides biliaires sériques $\geq 50\%$ entre l'inclusion et la semaine 12 ou la semaine 18) **dont 5 patients dans le groupe maralixibat et 10 patients dans le groupe placebo.**

NB : le dernier patient de l'étude pivot de phase 3 ASSERT évaluant BYLVAY (odéxivibat) a été inclus le 29/03/2022 alors que LIVMARLI (maralixibat) a obtenu son AMM le 9/12/2022 (AMM sous circonstances exceptionnelles). Par ailleurs, BYLVAY a également une AMM dans le traitement du prurit « chez les patients de 6 mois et plus atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (avis de la Commission du 27/10/2021 : SMR important ; ASMR III dans la prise en charge).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où le syndrome d'Alagille est grave, rare et invalidant, que le prurit associé, fréquent, peut être sévère et très invalidant, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- il dispose d'un plan de développement clinique adapté (essai contrôlé de phase III randomisé versus placebo) et présente des résultats cliniques étayant fortement la présomption d'un bénéfice clinique pour le traitement symptomatique du prurit chez les enfants atteints par le syndrome d'Alagille, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comprend pas de traitement de référence ;
- son efficacité est déjà établie pour réduire le prurit cholestatique dans une autre affection génétique rare (PFIC de type 1 et 2) ;
- son profil de tolérance présumé semble bon ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert pour traiter le prurit sévère associé au syndrome d'Alagille chez notamment des (jeunes) enfants.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de BYLVAY (odé-vixibat) dans l'indication « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

6. Annexes

Avis de l'ANSM et projet de PUT-RD.