



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen pré-AMM première demande : BYLVAY 200/400/600/1200 microgrammes, gélules (CT AP-167) PHARMA BLUE

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à BILVAY. On a un rapporteur externe qui est le Docteur Dominique Debray.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Debray en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Bonjour, Madame Debray. Je vous remercie de participer à cette évaluation. Nous allons évaluer l'accès précoce de BYLVAY. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Il y aura ensuite vous comme rapporteur externe et Madame Mallat comme rapporteur interne. Il y a également une association, l'AMFE.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité diluée de l'odévixibat en 200, 400, 600 et 1 200 µg en gélule. L'odévixibat est un inhibiteur sélectif réversible du transporteur iléal d'acide biliaire. Nous avons reçu hier le rapport présumé bénéfice-risque positif de l'ANSM dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de six mois et plus.

Cette demande repose sur une étude de phase III, l'étude ASSERT, comparative randomisée en double aveugle versus placebo multicentrique d'une durée de 24 semaines. Elle a été réalisée chez 52 patients de tous âges et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'odévixibat par voie orale à la posologie de 1 200 µg/kg/jr pour traiter le prurit.

Le critère de jugement principal était l'évolution de l'intensité des lésions de grattage, observée par l'aidant entre l'inclusion et le sixième mois de traitement, mesurée par l'outil qui a été validé ObsRO développé par le laboratoire. L'odévixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation de l'intensité des lésions de grattage avec une différence de 0,81.

Ensuite, on retrouve le critère de rythme secondaire, qui est un critère évalué avec une gestion du risque alpha concernant la variation des concentrations sériques d'acide biliaire entre le début et la fin de la période de traitement, avec une différence de -112,74 µmol/L. Tous les autres critères étaient exploratoires, la qualité de vie aussi. On retrouve une étude d'extension en ouvert qui a pour but de confirmer les résultats de l'étude ASSERT. Le traitement est actuellement poursuivi chez 48 patients. Les premiers résultats de l'analyse intermédiaire à six mois semblent confirmer l'amélioration de toutes les variables étudiées dans l'étude ASSERT.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés concernent les troubles gastro-intestinaux.

Les points de discussion de ce dossier :

- efficacité établie sur le prurit sévère en comparaison au placebo et sur la réduction de la concentration en acides biliaires à 24 semaines ;
- absence de données au-delà de 24 semaines sur l'impact que pourrait avoir l'odévixibat sur la dérivation biliaire ou la transplantation hépatique :

- pas de nouveau signal de tolérance depuis l'examen de BYLVAY évalué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et 2 (PFIC) ; vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR III en octobre 2021 ;
- le principal point de discussion sur ce dossier reste l'existence d'un comparateur dans la même indication, LIVMARLI, qui a obtenu un SMR modéré, une ASMR IV et une AP2.

Pour ce dossier, nous avons sollicité deux experts : le professeur Dominique Debray, hépatologue pédiatrique et le professeur Ariane Mallat. Ensuite, nous verrons la contribution de l'association de patients AMFE. Je laisse la parole au Professeur Debray.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Je voulais rappeler quelques points importants concernant le syndrome d'Alagille, une maladie de transmission autosomique dominante dont l'incidence est à peu près de 1/100 000, mais elle semble être plus importante grâce à l'avènement de la génétique qui permet de dépister les patients toxi-symptomatiques, donc c'est plutôt aux alentours de 1/30 000. Ce qui est particulier à cette maladie, c'est que les phénotypes sont variables. Les manifestations sont de début néonatal, soit par une atteinte cardiaque prédominante, soit hépatique prédominante.

En ce qui nous concerne aujourd'hui, c'est l'atteinte hépatique qui est particulièrement invalidante et qui se révèle par une cholestase chronique souvent sévère, responsable d'un ictère, d'un prurit féroce souvent insomnieux, de lésions de grattage abrasant, de xanthomes inesthétiques qui parfois peuvent gêner et retentir sur la qualité de vie, gêner l'écriture, gêner la marche, un retard de croissance, de fractures osseuses spontanées et parfois d'une néphropathie glomérulaire par mésangiaux lipidose.

Cette maladie, sur le plan vital, l'évolution se fait rarement dans la cirrhose avant l'âge de 10 ans. Le pronostic vital, lié aux complications de l'attaque hépatique, est rarement mis en jeu au cours de la première décennie. On sait cependant que même en l'absence de cirrhose, ces patients peuvent développer un carcinome hépato-cellulaire. C'est réellement une maladie rare et invalidante, du fait de la sévérité de la cholestase et du prurit qui altère considérablement la qualité de vie.

Sur le plan thérapeutique. c'est un traitement essentiellement symptomatique qu'on propose à ces enfants. Aucun de ces traitements n'a l'ANM. En première intention, l'acide ursodésoxycholique pour diminuer la cholestase par son effet cholérétique, qui est inefficace en ce qui concerne le traitement du prurit et la rifampicine, un inducteur enzymatique qui peut être relativement efficace dans les formes peu sévères de cholestase. En tout cas, il permet de soulager et de contrôler le taux de (inaudible son 5, 00'49'47) la majorité des enfants non ictériques et ne présentant qu'une cholestase biologique.

En seconde intention, il a été proposé un essai par la sertraline mais qui est non dénué d'effets secondaires. Les alternatives thérapeutiques, la dérivation biliaire externe, très peu d'études ont été réalisées au cours de cette maladie mais les résultats sont très inégaux. La transplantation hépatique reste faite à l'option thérapeutique de choix. Jusqu'en 2020, il était recommandé de transplanter ces enfants pour améliorer leurs conditions et leur qualité de vie. Depuis 2020, les enfants ont été inclus dans des études en cours, à la fois malaixibat et odévixibat.

Il n'y a pas de traitement approprié à tous les stades de la maladie autre que la transplantation hépatique pour améliorer la qualité de vie et faire régresser toutes les complications de la cholestase.

Dans les études réalisées, la population étudiée a été bien choisie, c'est la file active de patients ayant un syndrome d'Alagille avec un prurit invalidant évalué selon l'échelle de scores validés. Il était difficile

d'envisager une étude autrement que par comparaison à un placebo parce qu'il n'y a pas de comparateur pertinent. Concernant la pertinence du critère de jugement principal, il paraît évident puisque l'objectif primaire est de faire régresser le prurit et d'améliorer la qualité de vie de ces enfants. C'est ce qui a été choisi comme objectif principal. Les critères secondaires, notamment la diminution du taux sérique des acides biliaires circulant et la tolérance sont tout à fait pertinents également.

L'effet observé au cours de l'étude ASSERT est assez convaincant puisque le prurit a diminué chez plus de 60 % des patients. L'effet du traitement est extrêmement précoce et observé dans le premier mois suivant le traitement. La conséquence de la diminution du prurit, c'est la diminution des lésions de grattage et la diminution du taux sérique des acides biliaires qui viennent de façon objective attester de l'effet attendu de ce traitement.

Un seul effet indésirable grave a été observé, lié à une hypovitaminose K. C'est important de rappeler que la supplémentation en vitamines liposolubles est indispensable chez tous les enfants ayant une cholestase, notamment un syndrome d'Alagille, et ceux traités par inhibiteurs d'ASBT. Il faudra bien recommander la surveillance particulière des dosages de ces vitamines.

C'est évidemment un traitement qui nous emballe, très innovant. C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients porteurs d'un syndrome d'Alagille. L'odévixibat pourrait permettre de surseoir à la transplantation hépatique à court terme chez plus de 50 % des enfants invalidés par un prurit féroce et peut-être à plus long terme car il n'est pas écrit que ce traitement puisse prévenir ou retarder l'évolution vers la cirrhose.

C'est un médicament qui dispose d'un plan de développement adapté, présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. La réponse thérapeutique est précoce, attendue dans le premier mois, voire les trois premiers mois au maximum. Il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert. Depuis qu'on m'a demandé d'expertiser ce dossier, j'ai appris la disponibilité d'un autre traitement d'indication de mode d'action identique, qui va pouvoir élargir les possibilités thérapeutiques avec la possibilité d'utilisation de l'un en cas d'échec de l'autre.

L'ensemble des patients présentant un prurit cholestatique réfractaire aux traitements médicamenteux usuels, tels que la rifampicine, voire les sertraline, ou restant ictériques au-delà de l'âge de trois mois, bénéficieraient certainement de ce traitement. Élargir les indications à tous les enfants porteurs d'un syndrome d'Alagille, même en l'absence de prurit réfractaire ou d'ictères, pour réduire la rétention intra-hépatique d'acide biliaire hépatotoxique me semble être une perspective thérapeutique intéressante afin de limiter la progression d'une fibrose vers la cirrhose et peut-être même prévenir le développement du carcinome hépatite cellulaire.

En conclusion, la mise en œuvre du traitement peut être différée en fonction de l'évolution clinique. Je vous remercie.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Madame Debray. Je donne la parole au Professeur Ariane Mallat.

M^{me} le P^r MALLAT.- Merci Michel. J'avais fait quelques diapositives, mais je ne vais pas les montrer parce que Dominique Debray a dit l'essentiel. Je voudrais simplement souligner certains points, notamment par rapport au produit évalué par la commission il y a moins d'un mois, le maralixibat, pour souligner le fait que dans le cas qui nous intéresse aujourd'hui, l'odévixibat, nous avons affaire à une étude de phase III contrôlée et randomisée, alors que dans le cas précédent, il s'agissait d'une étude de phase II.

Pour ce produit, la durée de suivi dans l'étude est de six mois par comparaison à une durée d'un mois

dans la phase contrôlée du maralixibat. Pour souligner aussi le fait qu'il y a un nombre relativement important compte tenu de la rareté de la maladie qui a été incluse dans cette étude.

Je ne reviendrai pas sur le caractère rare, grave et invalidant qui a été parfaitement détaillé par Dominique Debray, ni sur la prise en charge, puisque vous avez pu voir que pour ce qui concerne le prurit, jusqu'à présent, il n'y avait aucun traitement réellement efficace qui aurait fait l'objet d'études randomisées et contrôlées, en particulier chez l'enfant.

Je voudrais insister sur un point particulier et vous dire quelques mots du registre international GALA rapporté début 2023 en hépatologie, registre multicentrique, 70 centres, concernant 1 433 enfants nés entre 1997 et 2019, avec un suivi médian de six ans environ. Il souligne la gravité du syndrome d'Alagille en montrant que la survie avec foie natif, c'est-à-dire sans transplantation hépatique, est de 58 % à 10 ans et 43 % à 18 ans. L'âge médian de transplantation intervient très tôt, puisqu'il est de 2,8 ans, avec des extrêmes de 1,9 à 4,4. 72 % des transplantations hépatiques sont réalisées avant cinq ans et le prurit reste au premier rang des indications de transplantation hépatique. Cela souligne l'importance de cette nouvelle classe de médicaments.

Le point suivant sur lequel je voudrais insister, c'est le critère de jugement principal utilisé dans cette étude, qui est la variation du score du prurit, évidemment le critère de jugement le plus pertinent s'agissant d'une indication qui est le prurit. Lorsque nous avons discuté le maralixibat, dans l'étude de phase II, le critère de jugement principal était la variation du taux sérique d'acides biliaires. Le prurit n'intervenait qu'en critères de jugement secondaire.

Je voudrais également souligner que l'outil qui a été utilisé pour mesurer la variation du score de prurit est un outil standardisé et validé, dont l'élaboration et la validation ont été publiées en 2022 ou 2023, je ne sais plus, j'ai mis les références dans le papier, en particulier la validation en termes de sensibilité, de reproductibilité et de seuil de pertinence clinique. Les variations observées en termes de score de prurit chez les enfants traités par l'odéxivibat atteignent ce seuil de pertinence clinique.

Je considère que l'ensemble des quatre critères pour répondre favorablement à un accès précoce pour cette molécule sont remplis :

- en termes de caractère grave, rare ou invalidant, on l'a discuté ;
- en termes d'apports dans la prise en charge de ces enfants ;
- en termes de présomption d'innovation puisqu'il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique et d'une méthodologie très robuste, avec un critère de jugement pertinent ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée compte tenu de la gravité de la maladie et de l'âge précoce auquel surviennent les premières manifestations chroniques du prurit, leur caractère invalidant et la sanction interviennent très tôt chez un certain nombre d'enfants.

J'en ai terminé et je suis prête à répondre à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Ariane. On a une contribution de l'association AMFE.

M^{me} BARKA.- C'est la contribution de l'association AMFE, Association Maladie Foie Enfants, association agréée au niveau national recensant 900 familles concernées de près ou de loin. Ils ont réalisé, pour Commission de Transparence **Examen pré-AMM première demande** : BYLVAY 200/400/600/1200 microgrammes, gélules (CT_AP-167) PHARMA BLUE

renseigner la contribution, une enquête qu'ils ont diffusée en ligne et qu'ils sont également remis par l'intermédiaire centres de référence et des centres de compétences, dont 27 parents ont été interrogés et ont pu répondre à ce questionnaire.

En ce qui concerne l'impact de la maladie auprès des enfants et des proches, ils indiquent que le prurit est extrêmement invalidant et perturbe de façon très significative le sommeil des enfants, ainsi que celui des parents qui les accompagnent. Cela a des conséquences très fortes sur l'apprentissage scolaire du fait du trouble de la concentration, sur la capacité de ces enfants à participer à des activités extrascolaires du fait de la fatigue et sur le comportement des enfants du fait d'une irritabilité.

Les lésions de grattage peuvent être extrêmement sévères. Le prurit peut nécessiter une surveillance accrue de certains enfants pour éviter qu'ils ne se blessent. Les parents décrivent que leurs enfants sont amenés à saisir des objets pointus tels que des couteaux, des fourchettes, tellement le prurit est insupportable, afin de pouvoir se gratter. L'ictère chronique, le faciès typique, les xanthomes, les traces de grattage et les troubles de la croissance sont des signes cliniques très visibles souvent décrits comme stigmatisants. Ils impactent fortement la vie quotidienne de ces enfants qui subissent les moqueries, les harcèlements et les mises à l'écart. Ils sont à l'origine de troubles psychologiques chez certains adolescents ou jeunes adultes qui finissent par s'isoler, qui ont une mésestime de soi et qui tombent dans de la dépression. Les xanthomes peuvent être physiquement invalidants, compromettant certaines activités, comme l'écriture, ou empêchant de se chausser.

Il y a un impact financier puisque les parents qui accompagnent les enfants malades doivent régulièrement diminuer leur temps de travail afin de pouvoir accompagner les enfants dans le cadre de leurs soins en milieu hospitalier.

L'amélioration attendue par rapport au traitement actuel, ils citent les réductions ou disparitions du prurit et des xanthomes, une amélioration de la cholestase, une diminution ou disparition de l'ictère, une amélioration de la croissance et la prise de poids des enfants.

En ce qui concerne les craintes, ils évoquent les effets secondaires éventuels et les interactions médicamenteuses.

En ce qui concerne les arguments en faveur du médicament évalué, ils notent une diminution des acides biliaires sériques constatés par l'ensemble des pédiatres hématologues, une diminution ou une réduction, voire la disparition du prurit et des xanthomes. Ils constatent également la prise de poids et l'amélioration de la croissance des enfants, avec également un constat de diminution, voire une disparition de l'ictère.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Fathia. Une première question de Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Dominique. C'est juste un point de sémantique. Tu as mis dans ton diaporama tout à fait à la fin que ce traitement pouvait être différé, alors que dans les quatre critères de l'accès précoce, il ne peut pas être différé. Il y a une évolution progressive vers une fibrose, éventuellement vers une cirrhose. Vous avez évolué probablement vers les indications de transplantation précoce pour se sortir de ce prurit absolument invalidant et infernal. Il faut peut-être modifier ce petit critère parce qu'il rentre dans l'un des quatre critères de l'accès précoce qu'on souhaite.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Je crois que je n'ai pas bien compris ce que voulait dire différé.

M. le P^r MERCIER.- Nous non plus. Cela peut être décalé, mais pas différé. C'est une question de sémantique.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Nous ne sommes pas dans une urgence thérapeutique qui nécessite absolument qu'ils soient débutés à trois mois ou à six mois. C'est ce que je voulais dire. Il peut être un peu différé.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va modifier, c'était juste de préciser ce point.

M^{me} le P^r DEBRAY.- On va essayer de faire en sorte que l'apprentissage se passe mieux pour ces enfants qui ont un handicap. Je n'ai pas très bien compris ce que voulait dire différé.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Jean-Christophe, dans notre esprit, il n'y a pas de doute sur le sujet.

M. le P^r MERCIER.- Est-ce que tu pourrais nous rappeler quel est le suivi à court et à long terme des transplantations hépatiques chez l'enfant ?

M^{me} le P^r DEBRAY.- C'est une intervention pour laquelle il y a eu beaucoup de progrès. On est à 90 % de survie, autrement dit 10 % de mortalité. Il ne faut pas oublier que c'est un traitement chirurgical lourd qui peut compromettre le pronostic vital. Le deuxième point, c'est un traitement immunosuppresseur à vie pour prévenir le rejet du greffon. Ce traitement immunosuppresseur est néphrotoxique. Les enfants ayant un syndrome d'Alagille ont une atteinte rénale, souvent tubulaire rénale, aggravée par les anticalcineurines qu'on utilise. Il y a quelques patients qui ont été greffés jeunes du foie et qui sont greffés à l'adolescence du rein. Le suivi est extrêmement lourd, mais c'est plus simple que pour d'autres greffes d'organes, en moyenne un mois d'hospitalisation, un suivi hebdomadaire jusqu'à six mois post-greffe, puis environ tous les 15 jours ou un mois pour arriver progressivement à un suivi tous les deux mois à un an post-greffe, puis tous les trois mois, puis tous les six mois et globalement jusqu'à l'âge adulte, ils auront un suivi tous les six mois.

M. le P^r MERCIER.- Cela permettrait de décaler, voire de repousser complètement la transplantation hépatique, ce serait en raison des complications potentielles de l'odévixibat.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Non seulement cela permettrait de le repousser, mais peut-être que cela permettra de l'éviter. Je ne sais pas, mais en tout cas, les données de GALA montrent que la survie est déjà très augmentée grâce à ce traitement puisqu'on ne les propose plus pour la greffe du fait du prurit. Il ne faut pas oublier qu'il y a un risque d'hépatocarcinome hépato-cellulaire dont on ne connaît pas très bien la physiopathologie. La toxicité des acides biliaires et autres joue très certainement un rôle et peut-être, là aussi, on va nettement améliorer le pronostic.

M. le P^r MERCIER.- Donc ce traitement ne peut pas être décalé.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Il faut qu'on puisse avoir accès à ce traitement dès que possible.

M. le P^r MERCIER.- Merci d'avoir clarifié ce point.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- François Lacoïn, Patrick Niaudet, Serge Kouzan.

M. le D^r LACOÏN.- Merci pour votre exposé. J'ai une question annexe par rapport aux médicaments. Vous avez cité en deuxième intention la sertraline, ce qui m'a surpris un petit peu. Je voulais savoir par rapport à la sertraline, est-ce qu'il y a une action spécifique de la sertraline par rapport au prurit ? Est-ce qu'il y a une action spécifique du produit ? Ou est-ce que cela a été utilisé, on a bien entendu ce que nous a dit Fatiha, en raison du retentissement chez les enfants, les familles et les éléments anxiodépresseurs ? Qu'on utilise ces médicaments dans cette indication-là, cela me paraissait assez banal vu l'intensité du prurit. Est-ce qu'il y a une activité spécifique de sertraline par rapport aux autres médicaments antidépresseurs ou anxiolytiques qui ont pu être utilisés ou pas ? Si oui, comment est-ce qu'on peut l'expliquer ?

M^{me} le P^r DEBRAY.- D'abord, on ne connaît pas très bien la cause des prurits. Certes, il y a l'augmentation des acides biliaires, mais il y a également probablement d'autres médiateurs qui jouent un rôle important, ce qui explique le fait que laisser les acides biliaires ne permet pas de faire régresser le prurit chez tous les patients et que la dérivation biliaire externe dans les cholestases fibrogènes familiales, elle n'est pas toujours efficace. Il y a très certainement également une action de récepteurs nociceptifs et autres. Je ne connais pas bien l'historique. Sur la physiopathologie, il y a des substances, mais il y a également le ressenti de l'effet de ces substances. Je pense que la sertraline est proposée plutôt pour jouer sur tous ces récepteurs nociceptifs. Ce n'est pas d'une efficacité remarquable.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Bonsoir Dominique. Je voulais te poser une question concernant le taux d'acide biliaire et savoir si le fait d'avoir des taux en moyenne vers 149 $\mu\text{mol/L}$, est-ce qu'on a une idée du seuil à partir duquel les enfants présentent un prurit ? Est-ce que 149, c'est nettement au-dessus de ce seuil ?

M^{me} le P^r DEBRAY.- Pour des cholestases fibrogènes familiales qui ont été peut-être plus faciles à étudier puisque vu l'efficacité de la dérivation biliaire externe, on a la possibilité d'avoir un comparatif, le seuil a été évalué à 70 $\mu\text{mol/L}$. Pour le syndrome d'Alagille, on ne sait pas.

M. le D^r NIAUDET.- Il n'y a peut-être pas de raison que ce soit très différent.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Oui, il n'y a pas de raison. Après, il n'y a pas d'étude et de seuils.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Je voulais savoir s'il y avait une différence avec le maralixibat qu'on a vu il y a quelques semaines.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Le mécanisme d'action est identique, l'indication sera identique. Après, on a moins de recul avec le maralixibat qu'avec BYLVAY parce que BYLVAY est déjà utilisé dans les cholestases fibrogènes familiales. C'est un sentiment très personnel et on a quand cette étude de phase III. J'ai un peu l'impression qu'il y a moins d'effets gastro-intestinaux avec le prurit qu'avec l'odévixibat. On a le sentiment, pour en avoir discuté entre les pathologues, si l'un n'est pas efficace et ne pas diminuer le prurit, cela vaudrait peut-être le coup d'essayer l'autre avant d'orienter d'emblée l'enfant vers un projet de transplantation. Autrement dit, on n'a aucune certitude pour dire qu'ils ont un mode d'action absolument identique. Il n'y a aucune donnée permettant de dire que si l'un ne marche pas, l'autre ne marchera pas non plus.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sylvie Viaux.

M^{me} le P^r VIAUX-SAVELON.- Bonjour. J'avais une petite question. Je suis aussi surprise de l'utilisation de la sertraline dans cette indication. Dans l'arsenal thérapeutique, je n'ai pas vu des antihistaminiques. Vous disiez que pour la sertraline, c'est utilisé pour les cholestases gravidiques. Même dans l'indication, vous disiez que la sertraline, cela fait dormir aussi. J'étais surprise de ne pas le voir.

M^{me} le P^r DEBRAY.- C'est totalement inefficace. Tous les petits moyens sont bons pour calmer ce prurit féroce. On conseille de boire beaucoup, de ne pas laisser la peau se dessécher, de crémér les enfants matin, midi et soir au maximum, d'utiliser des eaux anticalcaires, de tout faire pour éviter l'assèchement de la peau. Les antihistaminiques ne se soulagent pas le prurit. Il faut leur donner un petit quelque chose pour dormir le soir, mais tous les petits moyens sont bons.

M^{me} le P^r VIAUX-SAVELON.- (inaudible son 5, 01'15'21) dans ce genre de cholestases et de ce type de cholestase avec le même mécanisme. C'est pour cela que j'étais surprise.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Je ne l'ai pas détaillé. Faire des échanges plasmatiques de type MARS et autres pour soulager le prurit, on est amené parfois à proposer des traitements très invasifs.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Il n'y a plus de questions. On va vous remercier de l'éclairage que vous nous avez apporté. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Nous allons délibérer autour de la demande qui est faite vis-à-vis de l'accès précoce.

M^{me} le P^r DEBRAY.- Je vous remercie. Vous pouvez changer le différé. Merci beaucoup.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- La discussion que l'on peut avoir, ce n'est pas tellement sur le quatrième critère, c'est sur d'autres traitements appropriés. La discussion que l'on peut avoir est vis-à-vis du BYLVAY, entre BYLVAY et LIVMARLI. Il est très clair que le dossier BILVAY est beaucoup plus solide dans sa robustesse. Ariane nous a donné tout à l'heure les points essentiels concernant ces éléments qui font qu'on peut considérer, au niveau où se situe le dossier de BILVAY, qu'il est d'une robustesse largement supérieure à celle de LIVMARLI. Nous vous proposons de considérer que dans ce contexte-là, LIVMARLI n'est pas un traitement approprié.

On peut dire un petit mot sur la rédaction de l'avis concernant cet aspect-là.

Une chef de projet, pour la HAS.- Concernant la rédaction, après avoir rejeté les autres traitements, on a écrit : Toutefois, il (LIVMARLI) 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 points qu'Ariane Mallat a levés, une phase II versus une phase III, une durée de phase comparative de 4 semaines versus 24, l'évaluation de la sévérité du prurit basée sur un score plus pertinent que la recherche d'acide biliaire. On a rappelé qu'on avait déjà vu le BYLVAY dans une autre indication. On a plus de recul sur cette tolérance. Cela recoupe ce que l'on a rappelé jusqu'à maintenant. Je ne sais pas si la rédaction vous convient.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Une question pour Ariane. Le médicament diminue à peu près de 50 %, le taux de bilirubine. Le DELURSAN, en moyenne, cela fait baisser de combien ? Et l'odévixibat, ça fait baisser de combien ?

M^{me} le P^r MALLAT.- C'est haché, je n'ai pas entendu la fin de ta question.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je disais que la taille de l'effet de ce médicament par rapport au DELURSAN par exemple. Pour ce médicament, cela diminue de moitié. On a compris qu'il n'y avait pas de seuil pour savoir à partir de combien on pourrait espérer ne plus gratter. Mais le DELURSAN, quelle est la taille de l'effet ?

M^{me} le P^r MALLAT.- Le DELURSAN, l'effet est supérieur à 50 %, mais ce n'est pas antiprurigineux. C'est le problème. Cela traite une partie de la cholestase et cela diminue surtout les acides biliaires hépatotoxiques, c'est-à-dire les acides biliaires primaires par enrichissement en acides biliaires secondaires. Ce sont les acides biliaires primaires qui sont visés.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien.

M. le D^r PÉRON.- Ma question, ce n'est pas tant par rapport à ce dossier qui me pose effectivement peu de cas de conscience. Dans le contexte où on a évalué de façon très récente un autre médicament qu'on a l'air de considérer comme plutôt non approprié du fait de l'existence de ce deuxième médicament, est-ce qu'il ne faudrait pas rappeler l'autre médicament et réévaluer l'accès précoce que nous avons attribué il y a pourtant très peu de temps ? Si je comprends bien, cela aurait été dans l'autre sens, à une semaine près, celui-ci l'aurait eu, mais l'autre ne l'aurait pas eu.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je pense que cela va se résoudre à partir du moment où nous aurons ce dossier en droit commun, ce qui nous saurait tarder. Il n'a pas encore l'AMM. Comment on peut répondre là-dessus, Sophie ?

M^{me} KELLEY.- Ce n'est pas une question évidente. On pourrait retirer l'accès précoce. Là, on a une qualité de la démonstration qui semble supérieure sur ce produit-là. Les données d'efficacité ne sont pas supérieures pour autant.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a des critères cliniques que l'on n'avait pas sur l'autre.

M^{me} le P^r MALLAT.- J'avoue que je me suis même posé la même question quand j'ai vu qu'il y avait l'évaluation de LIVMARLI au programme.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Thierno.

M. DIATTA.- Je vais compléter parce que c'est un dossier qui nous a pris beaucoup de temps sur le point de l'existence de traitements appropriés. Nous l'avons aussi eu en discussion avec le service juridique de la HAS. Est-ce qu'on peut retirer LIVMARLI ? Il est difficile de le retirer parce qu'il a acquis l'AMM alors que BYLVAY n'a pas encore l'AMM. Par contre, le jour où BYLVAY aura son AMM, la question peut se poser. S'il y a une demande de renouvellement pour LIVMARLI, vous pouvez bloquer la demande de renouvellement si vous estimez que BYLVAY est beaucoup plus approprié que LIVMARLI. Mais à ce stade, tant que BYLVAY n'a pas l'AMM, on ne peut pas retirer un médicament qui a l'AMM par rapport à celui qui n'a pas encore l'AMM. Il y a une disposition qui nous a aidés à nous en sortir pour ce dossier qu'on a trouvé sur la doctrine. Dans la doctrine, il est bien précisé dans la définition du traitement approprié, que le comparateur doit disposer de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas une perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. C'est un des éléments de la définition de la doctrine. Cela permet aujourd'hui d'exclure le LIVMARLI comme un traitement approprié au regard du niveau de preuves apporté par BYLVAY.

M^{me} le P^r MALLAT.- Est-ce qu'ils ont la même indication ?

M. DIATTA.- C'est la même indication et c'est la même grille d'action.

Une chef de projet, pour la HAS.- LIVMARLI, à partir de deux mois et BYLVAY, à partir de six mois. C'est la différence.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Il n'y a pas la question de la concomitance des développements. On est comme dans certains cancers où il y a une niche avec plusieurs drogues qui font une compétition dans cette niche. Est-ce que les deux médicaments n'ont pas été développés en même temps sachant que l'un, plus sérieux que l'autre, est arrivé un peu plus tard sur la ligne d'arrivée ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sous le contrôle de Sophie et de Thierno, je pense qu'aujourd'hui, nous

n'avons pas encore inclus ce critère dans notre doctrine. On en discute beaucoup, on en discute souvent. Le problème serait de savoir quel seuil nous mettrions par rapport à cela. On avait parlé d'un an à un moment donné. On ne l'a pas intégré dans la doctrine pour le moment. Je pense qu'on ne peut pas y faire référence même si cela arrive dans quelque temps.

M. le D^r KOUZAN.- Vous voulez dire pour les accès précoces ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Oui, pour les accès précoces.

Je vous propose de voter favorable ou pas. Si vous n'êtes pas favorables, on reprendra la totalité des questions pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants et 21 favorables à l'autorisation.