

Décision n°2024.0060/DC/SEM du 7 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité BYLVAY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 mars 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0150 du 6 avril 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 5 janvier 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 27 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 26 février 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 février 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 6 avril 2023 à la spécialité BYLVAY 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 7 mars 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

odévixibat

**BYLVAY 200µg, 400µg, 600µg,
1 200µg,**

gélule

**Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024**

1

- ➔ Traitement du prurit cholestatique associés au syndrome d'Alagille
- ➔ Adulte, Enfant et Nourrisson à partir de 6 mois

Synthèse

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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	5
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	odévixibat (code ATC) BYLVAY 200 microgrammes, gélules - Boite de 30 (CIP : 34009 302 370 4 5) BYLVAY 400 microgrammes, gélules - Boite de 30 (CIP : 34009 302 370 6 9) BYLVAY 600 microgrammes, gélules - Boite de 30 (CIP : 34009 302 370 7 6) BYLVAY 1 200 microgrammes, gélules - Boite de 30 (CIP : 34009 302 370 8 3)
Laboratoire	Pharma Blue (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 06/04/2023 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. »¹ Le laboratoire sollicite un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Nouveau contexte réglementaire pour l'accès précoce pré-AMM dans l'indication : « Traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) âgés de six mois et plus » octroyé le 06 avril 2023 et mis en place le 06 juin 2023 : Albireo AB titulaire de l'AMM appartient désormais au Groupe IPSEN. Contexte européen concernant l'instruction par l'EMA de l'extension d'indication de BYLVAY (odévixibat) dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) âgés de six mois et plus : - Avis favorable du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) le 20/07/2023, - Avis négatif du Comité des médicaments orphelins concernant le maintien du statut de médicament orphelin pour BYLVAY (odévixibat) dans cette indication, confirmé début octobre 2023. Futures étapes envisagées par le laboratoire IPSEN au niveau européen : - Retrait de la demande d'extension d'indication (SAG) de l'AMM BYLVAY actuelle (EMA/H/C/004691), - Dépôt d'une demande d'AMM dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille âgés de six mois et plus , Dans ce contexte, le laboratoire s'engage à maintenir l'accès dérogatoire de BYLVAY (odévixibat) dans le SAG afin de répondre à toute sollicitation d'un PDS chez un patient atteint du syndrome d'Alagille âgés de six mois et plus.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427763/fr/bylvay-odevixibat-prurit-cholestatique-associe-au-syndrome-d-alagille

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	BYLVAY (odévixibat) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce. Une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché distincte, présentée sous un nouveau nom de marque, a été déposée auprès de l'EMA le 24 novembre 2023 dans l'indication « traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus. »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I Statut particulier – Perte du statut de médicament orphelin pour BYLVAY (odévixibat) dans le syndrome d'Alagille octroyé initialement le 9 août 2012 (EU/3/12/1040). – BYLVAY a le statut de médicament orphelin depuis le 17 juillet 2012 dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC).
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 pharmacothérapeutique	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.
Informations au niveau international	Une AMM est accordée par la FDA à BYLVAY (odévixibat) dans le syndrome d'Alagille depuis le 13 juin 2023 dans l'indication suivante : « Treatment of cholestatic pruritus in patients from 12 months of age with Alagille syndrome, a genetic condition that affects the bile ducts and can lead to a build-up of toxic bile, causing damage to the liver. »
Autre indication 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 ». La CT a 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 défavorable au remboursement dans les autres types de PFIC. (Avis du 27/10/21)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 6 juin 2023. Le rapport de synthèse n° 1 couvre la période du 6 avril 2023 au 6 décembre 2023.

Aucun patient n'a été inclus dans l'accès précoce pré-AMM au cours de la période de référence.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sans objet

Conditions d'utilisation du médicament

Sans objet

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Sans objet

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

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.

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

Les informations soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 06/04/2023).

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

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où 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. Un second médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs et réversibles du transporteur iléal d'acide biliaire (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 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, malgré la forme galénique de LIVMARLI plus adaptée aux patients pédiatriques, 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 II 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.

Par ailleurs, la Commission constate que :

- on ne dispose pas de donnée clinique permettant de les hiérarchiser en termes d'efficacité.
- le recul sur le profil de tolérance de ces deux médicaments reste limité.

NB : le dernier patient de l'étude pivot de phase 3 ASSERT évaluant BYLVAY (odevixibat) 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 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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de BYLVAY (odévixibat) 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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.