



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LIVMARLI — Examen — Post-AMM—Première demande / LIVMARLI — Examen — Extension d'indication

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à LIVMARLI.

(Mme le Dr Dominique Debray rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y aura également une audition de l'association AMEF.

(Mme Laure Dorey rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous sommes là pour évaluer le dossier de LIVMARLI. Nous allons d'abord écouter notre chef de projet qui va présenter le dossier, puis vous nous présenterez votre vision des choses pour l'association. Nous vous poserons éventuellement des questions. Puis, nous vous demanderons de vous déconnecter et nous écouterons ensuite les experts, en particulier l'experte Madame Debray. Enfin, nous discuterons de l'évaluation finale sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez une demande d'extension d'indication ainsi qu'une demande d'accès précoce post-AMM pour la spécialité LIVMARLI, à base de maralixibat 9,5 milligrammes par millilitre en solution buvable.

Le maralixibat est un inhibiteur sélectif puissant et réversible du transporteur iléal des acides biliaries ou IBAT.

La demande d'inscription de droit commun porte sur une inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication de l'AMM qui est le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale, ou PFIC, chez les patients âgés de 3 mois et plus. C'est une AMM qui a été obtenue par procédure centralisée en juin de cette année. C'est une AMM sous circonstances exceptionnelles qui est associée à l'engagement de la part du laboratoire de réaliser une étude LEAP, une étude au long cours de fourniture de données d'efficacité et de tolérance.

Je vous rappelle que vous aviez vu le LIVMARLI dans sa première indication en février 2023 dans le syndrome d'Alagille, pour le traitement du prurit cholestatique associé à cette maladie. C'était à partir de l'âge de 2 mois et la commission de transparence avait donné dans cette indication un SMR modéré, une ASMR IV. Il y avait également eu une autorisation d'accès précoce post-AMM qui s'est arrêtée cette année au mois de mai, puisque LIVMARLI a eu son prix fixé au mois de mai dans le syndrome d'Alagille.

La, les revendications du laboratoire à la fois pour le droit commun et l'AP post-AMM sont dans le champ de l'AMM, sans restriction, avec une revendication de SMR important, d'une ASMR III au même titre que BYLVAY dans la prise en charge des PFIC de type 1 et 2 (en dehors d'un sous-type qui ne répond pas à ce type de médicaments) et également dans la prise en charge des autres types de PFIC, un ISP et une place dans la stratégie thérapeutique en traitement de seconde intention en association au traitement médical de première intention, à savoir l'acide ursodésoxycholique et la rifampicine.

Je vous dis un mot rapide sur la stratégie thérapeutique qui sera développée par le Professeur Debray. Les traitements symptomatiques sont des traitements qui sont utilisés majoritairement hors AMM, excepté l'acide ursodésoxycholique qui a une AMM dans la PFIC de type 3. Il y a également possibilité d'utiliser la rifampicine et la sertraline pour atténuer le prurit, associées à des vitamines liposolubles et associées à un support nutritionnel.

La commission avait évalué un autre IBAT, une autre molécule IBAT, l'odevixibat (BYLVAY) qui est en gélule, qui a une AMM également dans la PFIC, mais à partir de l'âge de 6 mois. La commission l'avait positionné uniquement en seconde intention en ajout au traitement médical de première intention, donc acide ursodésoxycholique et rifampicine. BYLVAY avait un positionnement uniquement dans la PFIC de type 1 et 2 et il avait obtenu un SMR important, une ASMR III et un ISP dans un avis du mois d'octobre 2021.

La stratégie thérapeutique comporte également des méthodes non médicamenteuses, à savoir la dérivation biliaire externe et en dernier recours la transplantation hépatique.

Dans le dossier de LIVMARLI, il y a principalement une étude de phase 3, l'étude MARCH, qui est une étude de supériorité randomisée en double aveugle comparative versus placebo, qui inclut un total de 93 enfants âgés de 1 à 17 ans. Dans cette étude, il y avait une cohorte principale qui était uniquement composée d'enfants atteints de PFIC de type 2, à savoir 31 enfants, une cohorte plus large d'enfants atteints de différents types de PFIC et une cohorte totale de 93 enfants qui comportait également des patients qui ne répondaient pas aux critères pour intégrer la cohorte PFIC.

Le laboratoire a également fourni dans son dossier des résultats préliminaires d'une étude d'extension qui est toujours en cours, une étude ouverte.

L'étude de phase 3, l'étude MARCH, comportait une cohorte PFIC avec une majorité de patients atteints de PFIC de type 2 (48 %). 20 % des patients étaient atteints du type 1, 14 % du type 3, 11 % du type 4 et le type 6 concernait 6 % des patients. Aucun patient atteint de type 5 n'a été inclus. La moyenne d'âge de cette cohorte PFIC était de 4,6 ans, avec un temps moyen depuis le diagnostic de 31 mois et un score du prurit moyen à l'inclusion de 2,8 sur une échelle qui va jusqu'à 4.

Le critère de jugement principal de cette étude portait uniquement sur la cohorte principale PFIC2 qui comportait 31 enfants, 14 enfants traités par LIVMARLI et 17 par le placebo. Ce critère de jugement principal était l'évaluation du score matinal moyen de sévérité du prurit et a donc été en faveur du groupe LIVMARLI. Ce score était évalué à 26 semaines, avec une différence d'un peu plus de 1 point par rapport au placebo.

Il y avait également une série de critères de jugement secondaires hiérarchisés qui comportaient l'évaluation de la variation du taux d'acide biliaire sérique dans cette cohorte PFIC2, avec une différence statistiquement significative, et également des évaluations du score de sévérité du prurit et du taux d'acide biliaire dans la cohorte plus large de tous les patients atteints de PFIC.

La qualité de vie était évaluée de façon exploratoire dans cette étude et sur le plan de la tolérance, les effets indésirables qui ressortent sont les diarrhées et également une augmentation des transaminases le plus souvent modérée.

Dans le plan de développement de LIVMARLI, dans cette indication, il y a l'étude d'extension en ouvert de l'étude de phase 3 et également l'étude demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, pour obtenir des données à plus long terme d'efficacité et de tolérance du maralixibat.

Je vais laisser la parole à l'association de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Dorey, vous avez la parole pour cinq minutes. Parlez-nous de la maladie et éventuellement du médicament si vous avez les éléments.

Mme DOREY, pour l'AMFE.- Oui. Je n'avais pas prévu de reprendre les éléments de contribution, mais je vais vous redire un mot sur ce que j'avais proposé en synthèse peut-être.

D'abord, j'avais réaffirmé la gravité du prurit qui fait consensus auprès de tous les patients atteints de PFIC, quel que soit le type. La gravité du prurit est majeure. Certains patients ont des dérivations biliaires externes. Vous en avez deux, là, qui ont répondu à notre enquête et qui disent que pour rien au monde ils ne voudraient revivre ce qu'ils ont vécu sous prurit.

Je l'avais déjà dit quand on avait évalué le prurit pour l'autre molécule, donc je ne vais peut-être pas trop insister. On a des enfants qui se grattent au cutter, qui s'arrachent la peau. C'est un prurit absolument insupportable et invivable.

J'avais mis dans la synthèse également que les traitements actuels ne sont pas efficaces, en tout cas pas assez efficaces sur le long terme. Il y a la rifampicine. J'en profite pour dire ici qu'on a, avec la rifampicine, d'énormes difficultés d'approvisionnement, avec des familles qui n'arrivent plus à en avoir, ce qui est quand même embêtant. Il y a l'AUDC, qui est prescrit de toute manière dans tous les types de cholestase chez nous.

L'alternative est la dérivation biliaire externe. Je vais commencer par cela. Nous venons de finaliser une vidéo sur les PFIC que nous avons réalisée avec l'ensemble de la communauté des spécialistes, des experts, des hépatopédiatres, puisque nous sommes au CoDir du Réseau de l'atrésie des voies biliaires et des cholestases génétiques. Cette vidéo a été réalisée avec huit hépatopédiatres spécialistes.

Les huit nous ont demandé de ne pas noter la dérivation biliaire externe dans cette vidéo de présentation de la maladie parce qu'ils ont considéré, tous les huit, que les nouveaux traitements inhibiteurs d'ASBT (IBAT) sont des traitements qui vont permettre d'éviter complètement à terme, certainement dès à présent, cette intervention chirurgicale qui est quand même lourde et qui a des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients.

Nous n'avons pas respecté leur demande pour notre vidéo. Nous avons simplement dit qu'avant l'arrivée des inhibiteurs d'ASBT, donc les traitements qu'on évoque aujourd'hui, on proposait une dérivation biliaire. Du coup, je ne l'ai peut-être pas assez souligné dans ma contribution, mais j'avais envie de vous le dire aujourd'hui, il est très probable que ces

nouvelles molécules nous permettent d'éviter ce type d'interventions qui ont des conséquences majeures sur la qualité de vie des enfants puisqu'aller à la piscine avec une poche est compliqué. Les poches ne sont pas adaptées aux tout petits, donc elles sont difficiles à porter, bref, tout ce que vous savez d'une stomie avec une poche extérieure.

Les points sur lesquels j'avais envie d'insister aussi sont les suivants. J'ai demandé en CoDir que la question soit abordée puisque je savais que nous aurions cette audition. Au CoDir, il y a des représentants de tous les centres de référence et de compétences. Tous, à l'unanimité, considèrent qu'il est important d'avoir deux alternatives puisque jusqu'à preuve du contraire, il n'est pas du tout dit que si un traitement ne marche pas, l'autre soit inefficace également, d'autant plus que le LIVMARLI, pour nous, a une importance majeure puisqu'il peut être prescrit dès l'âge de 3 mois, ce qui n'est pas le cas du BYLVAY. Le BYLVAY fonctionne bien, nous en avons des retours très positifs, mais il ne peut être prescrit qu'à partir de l'âge de 6 mois. Or, on sait que le prurit intervient bien avant cet âge-là chez les enfants.

Nous avons monté un groupe de travail pour savoir quel pourrait être l'impact du prurit sur le développement psychomoteur des enfants, et nous allons y intégrer les nouveau-nés.

Nous nous sommes rapprochés du Docteur Misery, dermatologue au CHU de Brest. C'est l'un des cofondateurs de l'Association française pour le traitement et l'étude du prurit. Ses équipes travaillent notamment sur le prurit cholestatique. Il nous confirme qu'un prurit doit être traité le plus précocement possible parce qu'il y a un risque d'autonomisation de ce prurit s'il n'est pas pris en charge suffisamment tôt, d'où l'intérêt pour nous d'avoir un traitement qui puisse être prescrit de façon très précoce.

Par ailleurs, le LIVMARLI a un autre intérêt qui est sa forme de prise, sous forme de solution buvable. C'est quand même beaucoup plus confortable pour les parents. On donne beaucoup de traitements dans ces maladies et on donne beaucoup de choses par la bouche. Les familles nous disent « c'est super, c'est tout petit, c'est facile à prendre, cela n'a pas de goût, les enfants se rendent à peine compte qu'on leur donne ». C'est quand même aussi un avantage. C'est mieux qu'une gélule qu'on doit ouvrir notamment quand les enfants partent chez les grands-parents, chez la nounou ou autre. C'est un traitement plus pratique.

Enfin, et je m'arrête là, l'AMFE a mis en place un groupe européen d'associations. Dans ce cadre-là, c'est moi qui coordonne la mise en place de ce groupe et nous avons six pays, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Angleterre, la France et les États-Unis. Nous avons rejoint également le PFIC Network, qui est un gros groupement d'associations mondial organisé par les États-Unis.

J'ai fait passer un petit questionnaire à l'ensemble des associations en leur demandant si elles pensaient nécessaire, d'après leur expertise en tant que représentantes des patients, d'avoir un traitement qui puisse être prescrit avant l'âge de 6 mois, et nous avons eu 100 % de réponses allant dans ce sens, disant que oui. Nous sommes en train de récupérer tout un tas de photographies, de films de tout petits bébés avant 6 mois à qui on ne pouvait pas prescrire à l'époque ce type de molécules, pour essayer d'étudier.

C'est un projet de recherche que l'on met en place pour essayer d'étudier l'impact que le prurit pourrait avoir chez les tout, tout petits. Nous avons travaillé avec l'observatoire du

prurit aussi, l'Association française pour le traitement et l'étude du prurit, qui montre qu'on a des enfants qui serrent le poing. On a déterminé des critères et on va essayer de travailler sur ces points.

Je crois que j'ai fait, de façon peut-être un peu désordonnée, le tour de ce que j'avais envie de vous dire. En bref, ce qui nous paraît important, c'est la précocité de ce traitement et la facilité de prise, la possibilité d'avoir une alternative avec deux molécules. Si l'une ne fonctionne pas, on donnera l'autre. Il y a enfin l'impact de ces molécules sur le fait que l'on pourra certainement éviter la dérivation biliaire externe, et peut-être même la transplantation, puisque certains enfants n'étaient transplantés que pour le prurit. En termes de qualité de vie, c'est un énorme atout pour nos patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup, Madame. Vous nous avez apporté très clairement de très importantes informations, me semble-t-il. Vous avez répondu également à une des questions que je me posais, même si vous y avez répondu partiellement, quant à savoir comment on évalue le prurit chez les enfants tout petits, au-dessous de l'âge de 6 mois et même à 3 mois. Vous nous avez dit que vous étiez en train de vous interroger sur ce sujet. Nous en reparlerons peut-être tout à l'heure.

Y a-t-il des questions d'autres collègues ? Je n'en vois pas, je vous remercie au nom de votre commission. Je vous demande de vous déconnecter. Nous allons écouter le Professeur Debray, qui va nous apporter son éclairage sur le dossier lui-même.

(Mme Laure Dorey quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous vous écoutons, Madame Debray.

Mme le Dr DEBRAY.- Beaucoup de choses ont été dites. Je voudrais juste rappeler que l'on parle de cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC) au pluriel, car grâce aux apports de la génétique, on en a identifié plusieurs types qui sont numérotés de 1 à 6, en sachant que les PFIC 1 et 2 représentent plus des deux tiers des cas.

Dans la majorité de ces PFIC, en dehors de la PFIC 3, la cholestase est sévère, précoce, de début néonatal et se traduit biologiquement par une cholestase à gamma GT normal, donc facilement reconnaissable chez un bébé naissant avec un ictère néonatal qui, en général, est précoce et évident dès la première semaine de vie.

Les PFIC sont des maladies rares. L'incidence est estimée entre 1 sur 100 000 à 1 sur 50 000. Ce sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive, qui se traduisent toutes, sauf la PFIC 3, par un défaut de transport canaliculaire des acides biliaries. Dans le cas particulier de la PFIC 3, c'est un défaut de transport des phospholipides. En tout cas, ce défaut de transport canaliculaire des acides biliaries est à l'origine d'une cholestase chronique par rétention des acides biliaries détergents et hépatotoxiques. Il favorise donc le développement d'une fibrose qui est précoce et qui va évoluer vers la cirrhose.

L'âge médian d'apparition de la symptomatologie, toutes causes de PFIC confondues, est de 3 mois. Dans la majorité des cas, ce que l'on voit en hépatologie, ce sont les enfants qui

présentent une cholestase de début néonatal et les concentrations en acide biliaire sérique sont habituellement très élevées.

Cette cholestase est particulièrement sévère dès la période néonatale, responsable d'un ictère et d'un prurit sévère insomniant manifeste dès l'âge de 3 mois. Ce sont vraiment des enfants qui dorment mal. Les parents décrivent très bien que, allongés sur le lit, ils ne cessent de bouger pour se gratter le dos. En fait, ils ne se grattent pas avec les mains, mais ce sont des enfants qui ont des nuits agitées.

Évidemment, un peu plus tardivement, on voit apparaître des lésions de grattage « abrasante », sanguinolentes, et puis les conséquences de la cholestase, un retard de croissance souvent important nécessitant une assistance nutritionnelle. Toute cette symptomatologie est la conséquence de concentrations élevées d'acides biliaires circulants.

Je voudrais quand même insister sur la gravité de ces maladies qui évoluent vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire, en général plus souvent avant l'âge de 30 ans. Si les enfants sont greffés tôt en raison de l'intensité du prurit, un grand nombre d'enfants est néanmoins greffé en raison de l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire précoce et surtout du carcinome hépatocellulaire qui est présent dès l'âge de 1 an. Pour le dire globalement, j'ai un cas d'un enfant de 11 mois qui avait déjà un carcinome hépatocellulaire, conséquence de la rétention hépatique des acides biliaires détergents.

Ce sont des maladies rares et invalidantes qui altèrent considérablement la qualité de vie, comme cela a été déjà précisé par Laure Dorey, mais également des maladies de pronostic grave qui évoluent vers l'insuffisance hépatocellulaire, qui exposent à un risque de cancer et qui indiquent le plus souvent une transplantation hépatique avant l'âge de dix ans.

S'agissant de la stratégie thérapeutique ou les recommandations pratiques, c'est vrai que pendant des années, à défaut de traitement médical efficace, les traitements reposaient sur l'acide ursodésoxycholique pour diminuer la cholestase qui n'avait aucun effet sur le prurit, mais pouvait peut-être aider et diminuer un peu la cholestase, en tout cas avec un effet peut-être hépatoprotecteur. Il y a la rifampicine, voire la sertraline, pour atténuer le prurit. La rifampicine était bien plus efficace que l'acide ursodésoxycholique. Ce sont des traitements qui n'ont pas l'AMM chez l'enfant. La sertraline est un traitement un peu plus délicat à manier, notamment chez le jeune enfant.

Depuis peu, on dispose de l'odevixibat (BYLVAY), qui est un IBAT pour diminuer le prurit, qui est efficace, mais qui ne peut être prescrit qu'à partir de l'âge de six mois. Les alternatives thérapeutiques, c'était la dérivation biliaire externe. Compte tenu de l'efficacité des IBAT, notamment de l'odevixibat, il ne paraît plus indiqué de réaliser de telles interventions, sauf dans les pays où malheureusement, ces inhibiteurs ne sont pas disponibles.

Enfin, la transplantation hépatique reste le traitement de référence à tous les stades de la maladie, notamment en cas d'échec des traitements médicaux et de complications (l'insuffisance hépatocellulaire ou le carcinome hépatocellulaire).

La population étudiée dans le rapport concernant le maralixibat est une population bien choisie. Ce sont à la fois les PFC de type 1, de type 2 et tous les autres types de PFC. On voit

l'émergence et l'augmentation régulières de l'incidence, maintenant qu'on sait les reconnaître génétiquement, avec une augmentation des PFIC de type 4 liées à des mutations du gène TJP2.

Il n'était pas envisageable de réaliser une étude autrement que par comparaison à un placebo, car il n'y avait pas de comparateur pertinent à l'époque. C'est vrai que le seul comparateur actuel serait BYLVAY, mais à l'époque, il n'y avait pas de nécessité de mettre en place une telle étude.

Le critère de jugement principal dans l'étude de princeps MRX-502 était la régression du prurit, qui est particulièrement invalidant chez ces enfants, et cet objectif a été atteint. Les critères secondaires, la diminution du taux sérique des acides biliaires circulants et la tolérance, étaient bien sûr tout à fait essentiels à évaluer. On peut confirmer qu'il y avait une diminution du taux sérique des acides biliaires chez la majorité des patients et une tolérance tout à fait satisfaisante.

On a plus de 60 % des patients chez qui il y a eu une diminution significative du prurit et chez plus de 45 % une diminution significative également du taux sérique des acides biliaires totaux. Entre parenthèses, il y a une autre étude d'extension dont a parlé le chef de projet qui confirme l'efficacité prolongée du traitement et la bonne tolérance après plusieurs années de traitement. Aucun événement indésirable grave n'a été observé.

Il s'agit vraiment d'une modalité de prise en charge qui est réellement susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients porteurs d'une PFIC et ceci dès l'âge de 3 mois. Je pense que cette notion de 3 mois est particulièrement importante si on considère que ce sont des maladies et plus particulièrement la PFIC2 et la PFIC4, qui exposent à un risque de cancer de carcinome hépatocellulaire précoce dès la première année, donc pouvoir commencer tôt le traitement est certainement un avantage important en dehors de l'amélioration, bien sûr, de la qualité de vie.

Ce médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques qui étayent la présomption d'un bénéfice pour le patient. La réponse thérapeutique est précoce et soutenue, les modalités de dispensation du médicament sont simples en solution buvable pour les petits, ce qui a également un énorme avantage.

Il me semble que la disponibilité du LIVMARLI, du maralixibat, comble un besoin médical qui était jusqu'à présent insuffisamment couvert et qui restait insuffisamment couvert avec l'odevixibat. Ce sont des molécules qui ont un mode d'action identique, mais qui sont différentes et je pense que la disponibilité du LIVMARLI permet d'élargir les possibilités thérapeutiques dès l'âge de 3 mois avec la possibilité d'utiliser le maralixibat en cas d'événements indésirables liés à l'odevixibat.

Il n'y a pas de consensus, mais les hépatologues experts ont tendance à utiliser l'un en cas d'événements indésirables observés avec l'autre, donc ce médicament élargit les possibilités thérapeutiques des enfants atteints de PFIC dès l'âge de 3 mois.

Je crois que je n'ai pas d'autres diapositives. Si, j'en ai une, c'est une conclusion qui concerne l'ensemble des nourrissons présentant un prurit cholestatique ou restant ictériques au-delà

de l'âge de 3 mois. Ce sont ces nourrissons qui bénéficieront de ce traitement, notamment en termes d'amélioration de la qualité de vie. C'est mon opinion. Il me semble que même une indication élargie à tous les enfants porteurs d'une PFIC, même en l'absence de prurit réfractaire ou d'ictère, permettrait de réduire la rétention intrahépatique d'acides biliaires hépatotoxiques et de limiter ainsi l'évolution vers la cirrhose et peut-être même le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

On a des études, notamment du registre NAPPED qui montrent une nette augmentation de la survie des patients avec foie natif chez ceux qui ont bénéficié d'une dérivation biliaire externe. On a d'autres patients, à titre personnel, chez qui on a pu documenter l'absence d'évolution de la fibrose après des années de dérivation biliaire externe. On peut donc tout à fait raisonnablement espérer des résultats similaires avec l'introduction précoce d'un IBAT. Je propose que la mise en œuvre de ce traitement soit faite dès le diagnostic de PFIC.

Je vous remercie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre argumentaire très clair et assez convaincant. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Bonjour, Dominique. Tu as partiellement répondu à ma question, qui est de savoir s'il y a un effet sur le prurit mais qui se poursuivait et qui modifiait l'évolution naturelle de cette maladie vers la cholestase et vers le développement d'un carcinome. Qu'avons-nous comme arguments ? Tu a partiellement répondu.

Mme le Dr DEBRAY.- J'ai partiellement répondu et il va m'être difficile de répondre avec plus de certitude, puisqu'on ne dispose pas de données à moyen et long terme, mais on a quelques données maintenant avec les dérivation biliaires externes.

Finalement, les inhibiteurs d'ASBT et le maralixibat comme l'odevixibat sont des équivalents médicaux de la dérivation biliaire. C'est-à-dire que dans les deux cas, il y a une interruption du cycle entérohépatique des acides biliaires, une diminution de la rétention des acides biliaires hépatotoxiques, et on voit très bien qu'à la fois la cholestase, mais aussi les carcinomes hépatocellulaires sont probablement favorisés par l'hépatotoxicité de ces acides biliaires.

On a donc quand même beaucoup d'espoirs sur ce plan. Il y a à la fois l'amélioration de la qualité de vie, la diminution du prurit, et on a quand même maintenant des données qui montrent l'effet soutenu de ces médicaments. On manque encore de données qui montrent que la fibrose ne progresse pas sous traitement.

On a quelques exemples non publiés ou à titre personnel de stabilisations de l'évolution chez des patients qui ont bénéficié d'une dérivation biliaire externe. J'en ai qui, à 10 ans, ont finalement après dérivation l'absence d'insuffisance hépatocellulaire et qui ont peu ou pas de fibrose. Je crois que sur ces données, on peut espérer le même effet bénéfique de ces traitements.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est donc encourageant.

Mme le Dr DEBRAY.- Oui, je crois que c'est encourageant maintenant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci pour votre exposé très clair. Finalement, l'avantage de ce traitement par rapport au comparateur pertinent qui est le BYLVAY est la possibilité d'être prescrit dès l'âge de 3 mois. Vous avez bien insisté dessus. Je voulais savoir, dans l'étude pivotale, le nombre exact de nourrissons inclus qui avaient entre 3 et 6 mois.

Mme le Dr DEBRAY.- Je ne peux pas vous dire parce que l'âge médian des patients était de 4 ans. Ils ont été inclus au fur et à mesure. Il y a surtout la dernière étude en cours, qui est une petite étude qui a concerné des nourrissons de moins de 1 an. C'est la numéro 801, je crois, où ils ont montré — et nous n'avions pas ces données pour BYLVAY, mais nous les avons pour le maralixibat — qu'il y avait une petite population de moins de 1 an, qui n'est pas nombreuse, avec une dizaine de patients, qui avait bénéficié du traitement avec une efficacité et une tolérance comparables aux enfants plus âgés.

Il me semble que dans cette étude, il y avait un ou deux bébés de 1 à 3 mois, de moins de 3 mois, mais c'était vraiment une toute petite étude.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude 801, il y avait 20 enfants. Le plus jeune avait 1 mois. Il y avait un enfant de 1 mois, deux enfants de 3 mois, un enfant de 4 mois, un enfant de 7 mois, un enfant de 10 mois et trois enfants de 11 mois. Le plus jeune avait 1 mois, il y en avait un seul. Sinon, dans l'étude pivot, c'était de 1 à 11 ans.

Mme le Dr DEBRAY.- C'est vrai que cette étude 801 apporte quand même des éléments sur une toute petite série, mais qui montrent qu'ils n'ont pas eu d'événement indésirable inacceptable et qu'ils ont eu un bénéfice attendu.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Anne Mallat ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci pour ces données très convaincantes. Les recommandations EASL 2024 sur les cholestases génétiques recommandent les IBAT en première ligne de traitement, c'est-à-dire sans utilisation préalable de rifampicine. Dans l'étude actuelle, bien sûr les patients avaient bénéficié de ces traitements auparavant. Je voulais savoir si dans l'expérience des hépatologues pédiatres, vous aviez des informations sur l'efficacité en première ligne, qui est probablement la même qu'en deuxième ligne.

Mme le Dr DEBRAY.- Pour le maralixibat en première ligne ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui.

Mme le Dr DEBRAY.- En tout cas, ce qu'on sait, c'est que l'acide ursodésoxycholique n'a aucun effet sur le prurit. Toutes les évolutions naturelles des PFIC que l'on connaît, bien décrites dans le registre international NAPPED, correspondent à des patients qui ont tous eu de l'acide ursodésoxycholique, qu'on utilise depuis 1993.

La rifampicine, pour un peu soulager du prurit, dans ces PFIC, notamment de type 1 et 2 — je n'ai pas les données exactes —, c'est une faible proportion. C'est peut-être 40 %. Nous sommes en rupture de stock de RIFADINE, donc c'est un réel problème. Il y a beaucoup de

patients qui se remettent à se gratter énormément. Je n'ai pas de données pour vous donner exactement la proportion.

La grande différence est que sous RIFADINE, le prurit est atténué et devient peut-être un peu plus tolérable alors que sous IBAT, il régresse totalement. C'est ce qui est extraordinaire. On a vraiment l'impression, quand le prurit régresse, que ce sont des enfants qui ne se grattent plus du tout, alors que sous RIFADINE, ils continuent un peu à se gratter, de temps en temps cela évolue un peu par poussées. Je n'ai pas vraiment de patients PFIC qui ne se grattent plus du tout sous RIFADINE.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- J'ai mal formulé ma question. À l'évidence, les IBAT vont devenir les traitements de première ligne. Puisque c'est déjà dans les recommandations, c'est donc probablement en pratique. Je voulais savoir quelle était votre expérience, l'expérience des hépatologues pédiatres avec cette molécule en première ligne qui est quand même un traitement, par opposition aux autres, qui vise l'anomalie physiopathologique en bloquant la rétention des acides biliaires.

Mme le Dr DEBRAY.- C'est ce que j'ai dit dans ma conclusion, je pense que ce médicament devrait être prescrit indépendamment, même s'il n'y a pas de prurit ou d'ictère. Pour moi, c'est un traitement qui pourrait être plus que symptomatique. Il pourrait prévenir l'évolution de la maladie. Je ne sais pas si je réponds à votre question.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Si.

Mme le Dr DEBRAY.- Pour l'instant, on l'utilise comme il se doit. C'est-à-dire que là, en plus, l'accès précoce est pour les nourrissons de plus de 3 mois, donc je ne vais pas déroger à la demande du laboratoire, mais très clairement, pour moi, ce n'est pas le prurit qui devrait être une indication, c'est la maladie elle-même responsable d'une cholestase, dès le diagnostic. Si on fait le diagnostic à 1 mois, à titre personnel, je serais favorable à débiter le traitement à 1 mois parce que je crois vraiment, vraiment que cela va complètement modifier l'évolution naturelle de ces maladies. La PFIC 3 est peut-être un peu à part, mais pour les autres, oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous prenons une dernière question de Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si, bien que la maladie soit très rare, il y avait un dépistage envisageable.

Mme le Dr DEBRAY.- On fait des diagnostics de plus en plus tôt parce que maintenant, on a les cholestases. On recherche des variants de tous les gènes connus pour induire des cholestases, et même au-delà. On le fait systématiquement chez tous les nouveau-nés présentant un ictère néonatal, ce qui permet d'avoir des diagnostics extrêmement précoces, confirmés génétiquement. Du coup, à partir du moment où on a un cas index génétiquement confirmé, bien évidemment, on va proposer un diagnostic prénatal qui peut être réalisé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup de votre éclairage très important sur cette maladie qui est certainement une maladie très rare, mais très invalidante. Nous allons vous demander de vous déconnecter et vous souhaiter une très bonne fin d'après-midi.

(Mme le Dr Dominique Debray quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ou est-ce que tout a été très clair ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Elle a indiqué que c'était plus un traitement de la maladie qu'un traitement du prurit, alors que cela a été présenté pour cette demande d'accès précoce comme un traitement du prurit. C'est le plus fondamental à mon sens de ce traitement ou de ces deux IBAT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai l'impression que cela agit sur la maladie et le prurit, d'après ce que j'ai entendu.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est plaisant à entendre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tout à fait. Hugues voulait intervenir.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais je pense que c'est ce que tu allais dire. La difficulté va être, pour l'accès précoce, l'existence d'un traitement approprié ou pas. C'est le point de discussion.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est effectivement ce que j'allais dire. Nous en avons discuté hier pendant le Bureau. Il nous semblait que dans le droit commun, il fallait l'aligner sur BYLVAY. Je ne me souviens plus ce qu'on avait donc décidé à BYLVAY.

Un chef de projet, pour la HAS.- Un SMR important, une ASMR III et un ISP. C'était limité aux PFIC 1 et 2.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En ce qui concerne l'accès précoce, il s'agissait de restreindre aux patients non éligibles à BYLVAY, c'est-à-dire au-dessous de 6 mois pour tous, et en dehors de la PFIC 1 et 2 à partir de 6 mois puisqu'il y a déjà BYLVAY.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Ou en cas d'intolérance.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, puisqu'ils ont parlé du switch.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour moi, « non éligible », cela inclut aussi l'intolérance, mais nous pouvons ajouter « intolérants ». On peut l'ajouter. Pour moi, c'est pareil. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir pourquoi il y aurait une exclusion, une limitation aux types 1 et 2. Je ne parle pas de la variété 3 qui est différente.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est parce que pour l'accès précoce, avec le type 1 et le 2, il y a déjà BYLVAY à partir de 6 mois.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si on a un type 4, 5 ou 6, on peut en bénéficier, alors.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr. Simplement, nous restreignons l'accès précoce s'agissant des cas où BYLVAY existe déjà et doit donc être prescrit en première intention, ce qui permet d'avoir la prise en compte du fait que BYLVAY est un traitement approprié dans certaines circonstances.

Je vous propose, dans ce contexte, de voter le droit commun, c'est-à-dire l'alignement sur BYLVAY, et « oui » ou « non » à l'accès précoce en fonction de ce que je vous ai proposé sur le périmètre restreint aux patients non éligibles à BYLVAY ou lorsque BYLVAY est inefficace.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais vous demander une confirmation, parce que c'est une AMM sous circonstances exceptionnelles, comme BYLVAY d'ailleurs. Souhaitez-vous avoir les résultats de l'étude d'efficacité à long terme ? Cela avait été demandé pour BYLVAY aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien entendu, parce que je pense que s'il y a une AMM sous conditions exceptionnelles, cette circonstance exceptionnelle sera levée ou pas en fonction des autres résultats et à ce moment-là, il faut que nous le revoyions avec eux lorsque cette étude aura été terminée et sera disponible. Est-ce que cela vous va ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, très bien, merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour l'alignement sur BYLVAY et pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Voulez-vous adopter le droit commun maintenant ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, nous votons.