



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 décembre 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. KAYFANDA — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à KAYFANDA. Je vous laisserai à 14 heures 55. Merci à Michel pour le relais. Nous aurons Hugues et Ariane comme experts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription en droit commun de la spécialité KAYFANDA, l'odévixibat, qui se présente sous forme de gélules avec plusieurs dosages. L'odévixibat est un médicament qui s'administre par voie orale sous forme de gélules. C'est un inhibiteur sélectif réversible du transporteur iléal d'acide biliaire. Le laboratoire demande l'inscription en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM est le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus, avec une population cible estimée à moins de 200 patients. Je vous ai rappelé la posologie, 120 microgrammes par kilogramme et par jour à prendre le matin avec ou sans aliment. La dose doit être réduite d'un tiers en cas de problème d'intolérance, avec notamment la survenue de diarrhées qui persistent, qui sont sévères ou qui nécessitent une hydratation par voie intraveineuse.

Enfin, l'AMM précise que le traitement doit être interrompu après 6 mois de traitement continu sans bénéfice constaté pour le patient, souvent un enfant.

C'est une AMM européenne centralisée qui date de septembre 2024. C'est une AMM sous circonstances exceptionnelles. Pour rappel, c'est un produit qui a une petite histoire puisque l'odévixibat a été commercialisé initialement sous le nom de BYLVAY. La commission a rendu une décision favorable suivie par le Collège pour la spécialité BYLVAY dans le cadre d'un accès pré-AMM en avril 2023. Ensuite, vous avez renouvelé l'accès précoce en mars 2024. Ensuite, il y a eu un transfert de produit au laboratoire IPSEN, un changement de nom, un nouveau dépôt d'AMM dans cette indication. Nous avons deux demandes : une demande de continuité de l'accès précoce post-AMM et une demande d'examen en droit commun.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un traitement considéré comme de première intention, et une revendication d'intérêt de santé publique.

La stratégie thérapeutique sera décrite par les experts, mais très rapidement, il y a des traitements du prurit utilisés hors AMM ou avec un niveau de preuve non optimum, notamment l'acide ursodésoxycholique ou la rifampicine. Il y a un autre médicament qui a le même mécanisme d'action, le maralixibat (LIVMARLI) qui a été évalué par la commission dans le cadre d'un accès précoce post-AMM et en droit commun, avec un SMR modéré — nous y reviendrons après — une ASMR IV. Il est à noter que l'AMM de LIVMARLI débute à l'âge de 2 mois.

Ensuite, il y a des alternatives non médicamenteuses, notamment des traitements plus invasifs, avec la dérivation biliaire voire la transplantation hépatique qui peut se justifier du fait d'un prurit réfractaire.

Le besoin est mal couvert et il est à noter qu'il n'y a pas de traitement curatif du syndrome d'Alagille, malheureusement.

Le plan de développement dans cette maladie rare comprend trois études (en fait deux études), à savoir une étude de phase 2 non comparative et ouverte qui a évalué l'intérêt du produit après 1 mois chez des enfants qui avaient un prurit cholestatique, dont 6 atteints du syndrome d'Alagille, et l'étude pivot qui est une étude de phase 3 comparative randomisée contre placebo, l'étude ASSERT, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament à la dose de 120 microgrammes par kilogramme et par jour après 6 mois de traitement. 52 patients ont été inclus dans cette étude. Les résultats sont disponibles depuis novembre 2022.

Nous avons une étude d'extension, ASSERT-EXT, dont l'objectif est d'évaluer d'abord la sécurité et également l'efficacité à plus long terme, jusqu'à 72 semaines. Il n'y a pas de groupe contrôle dans cette étude, tous les patients recevant le traitement, y compris ceux qui étaient précédemment sous placebo. Il est à noter que tous les patients ont terminé la phase comparative randomisée.

En fait, les données de l'étude de phase 3 et une partie des données de l'étude d'extension ont déjà été vues par la commission. Finalement, ce qui est réellement nouveau, c'est une nouvelle analyse à 72 semaines.

Concernant les résultats, globalement, KAYFANDA est plus efficace que le placebo dans une étude de phase 3 randomisée contre placebo en double aveugle chez 52 enfants, 35 ayant reçu l'odéxivibat, avec des résultats tant sur le plan clinique que biologique. Sur le plan clinique, il y a une amélioration cliniquement pertinente des symptômes de prurit après les 6 mois de traitement, avec une diminution de l'intensité des lésions de grattage à l'aide d'un critère de jugement clinique et d'un outil qui avait été développé pour évaluer l'effet, avec la différence des moindres carrés du score que vous voyez à l'écran. Il y avait une analyse exploratoire portant sur le pourcentage de patients répondeurs au seuil de 1,5 point sur le score. Là encore, c'est clairement en faveur du médicament. Sur le plan biologique, il y a également une réduction plus importante de la concentration sérique en acide biliaire qui est démontrée. C'est une analyse avec gestion du risque de faux positif, une analyse séquentielle hiérarchisée.

Quant aux données issues du suivi, ce sont des données descriptives. Néanmoins, les résultats sont cohérents avec ceux de la phase comparative. On note notamment une amélioration du prurit et une réduction des acides biliaires dans le groupe de patients randomisé initialement sous placebo, puisqu'il y a eu un cross-over.

Concernant les points de discussion, KAYFANDA est le second médicament approuvé pour traiter le prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille. LIVMARLI, qui est le comparateur potentiel, a le même mécanisme d'action. Il est indiqué à partir de l'âge de 2 mois, je vous l'ai déjà dit. Il est déjà disponible, remboursé et agréé aux collectivités. Ce sont deux médicaments qui ont fait l'objet d'un développement concomitant.

Quel est l'intérêt de KAYFANDA ? C'est une amélioration de la qualité de vie des enfants qui est attendue, avec une démonstration du bénéfice sur le prurit. On peut noter que l'évaluation

porte sur un effectif de taille limitée, sachant qu'évidemment la maladie est rare et touche des enfants. Nous n'avons pas de données comparatives entre LIVMARLI et KAYFANDA, mais un meilleur niveau de preuve pour KAYFANDA. L'étude qui a été présentée pour LIVMARLI était une étude non comparative de phase 2, le prurit étant un critère secondaire exploratoire.

Par contre, l'efficacité des deux médicaments sur les complications de la cholestase du syndrome d'Alagille est inconnue et donc reste à démontrer.

Concernant le profil de tolérance de l'odéxivibat, il est rassurant. Ce sont principalement des diarrhées, dont certaines qui ont persisté plus de 3 jours chez environ 6 % des patients. On peut noter aussi que la forme galénique de KAYFANDA en gélule n'est pas optimum. LIVMARLI est disponible sous forme de solution buvable. Une forme liquide serait plus adaptée à de jeunes enfants.

Les experts sollicités sont Ariane Mallat et Hugues.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ariane ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je commence. Le chef de projet a dit l'essentiel, comme toujours. Je rappelle brièvement, puisque nous avons pas mal parlé du syndrome d'Alagille, mais c'était la précédente commission, que c'est une maladie génétique rare autosomale dominante due à une délétion des gènes impliqués dans la voie de signalisation et qu'elle touche donc, au cours du développement divers organes, au premier rang desquels le foie, avec le développement très précoce — et c'est important — d'une cholestase chronique qui va avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des enfants.

Je me concentrerai ici bien sûr sur le foie pour insister sur l'apparition d'une cholestase chez ces enfants, avec notamment un prurit qui apparaît plus tardivement, qui s'accompagne de lésions cutanées abrasantes très étendues et qui impactent bien sûr, avec la cholestase, le développement staturo-pondéral de l'enfant, sa qualité de vie, et bien entendu également la qualité de vie de toute la famille.

Sur le pronostic de cette maladie, vous voyez que l'âge médian à la transplantation hépatique dans le syndrome d'Alagille est de 2,8 ans, que dans 72 % des cas, la transplantation hépatique intervient avant l'âge de 5 ans, et surtout que le prurit est la première indication de transplantation hépatique, c'est-à-dire bien avant même que le pédiatre ait été consulté.

Je crois que le prurit est la première indication de transplantation hépatique dans le syndrome d'Alagille et que l'âge médian de transplantation, comme vous le voyez ici, est de 2,8 ans avec, dans plus de 70 % des cas, une transplantation hépatique avant l'âge de 5 ans. C'est dire l'importance du prurit et des complications de la cholestase dans le pronostic du syndrome d'Alagille.

Les recommandations de la prise en charge du prurit dans les cholestases génétiques au sens large ont été modifiées en 2024 dans les dernières recommandations qui sont publiées, qui sont les recommandations européennes, où l'on voit apparaître les inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT) qui apparaissent en traitement de deuxième ligne

du prurit dans l'ensemble des cholestases génétiques, après la rifampicine dont je voudrais souligner quand même la quasi-inefficacité dans ces cholestases génétiques.

Comme l'a dit le chef de projet tout à l'heure, il y a une deuxième molécule qui a déjà eu un SMR modéré et une ASMR IV il y a un peu plus d'un an, délivrés par la commission, mais avec des limites dans le dossier qui avait été présenté, puisqu'il s'agissait d'une étude de phase 2 chez un petit nombre d'enfants (il n'y avait que 30 enfants dans l'étude), que cette étude était de durée limitée et que le critère de jugement était un critère uniquement biologique, puisqu'il s'agissait du taux d'acide biliaire, le prurit n'étant dans cette étude qu'un critère de jugement secondaire exploratoire.

L'étude ASSERT est une étude randomisée, contrôlée, de supériorité, en double aveugle, avec une allocation de deux patients dans le groupe expérimental versus un dans le groupe placebo, un total de 52 patients, une stratification selon l'âge supérieur ou inférieur à 10 ans, et des populations dont vous avez sous les yeux les principaux paramètres descriptifs et qui sont assez superposables, avec :

- une petite différence dans les taux de bilirubine mais qui n'est pas cliniquement significative ;
- une petite différence aussi dans les taux d'acide biliaire qui n'est pas non plus significative, puisque dans l'ensemble, les taux d'acide biliaire sont très élevés ;
- un score de prurit sévère puisqu'il s'agit d'une échelle de 0 à 4 et le score moyen est de 2,9 dans l'ensemble de la population.

Je voudrais insister sur le fait qu'il s'agit d'un score multidimensionnel qui évalue à la fois l'intensité du prurit, mais également son retentissement sur la qualité du sommeil, sur la fatigabilité diurne et sur l'extension des lésions cutanées, et que ce score a été validé dans deux articles en termes de sensibilité, de reproductibilité, de seuil de pertinence, avec un seuil de pertinence qui a été estimé à -1.

Vous allez voir sur cette plaque les principaux résultats de cette étude sur le critère de jugement principal qui était la variation du score de prurit entre l'inclusion et la fin de l'étude qui était au sixième mois. Sont surlignés les deltas de score moyen dans le groupe placebo (-0,76) et dans le groupe odévixibat (-1,66), avec 50 % de la population du groupe traité qui a atteint une diminution supérieure à 1,5, encore une fois sur une échelle de 0 à 4.

Vous voyez également que cette efficacité était précoce puisqu'elle était présente dès la quatrième semaine. Sur la partie droite de la plaque figurent les résultats sur le critère de jugement secondaire clé hiérarchisé, qui est la réduction du taux d'acide biliaire. Vous voyez que là encore, ce critère a été atteint avec une diminution significative du taux d'acide biliaire qui, elle aussi, est précoce et qui est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, la 24^e semaine.

Cette plaque montre le principal résultat de l'étude d'extension en ouvert, non comparative qui est une étude de suivi sur 72 semaines à laquelle ont participé les 17 patients du groupe placebo qui ont switché pour l'odévixibat, et 30 sur 35 patients du groupe odévixibat. Vous voyez que la réponse sur le critère de jugement score de prurit est maintenue pour le groupe

qui avait préalablement reçu l'odévixibat et est présente pour le groupe qui était préalablement traité par le placebo. On a exactement les mêmes résultats pour le critère de jugement secondaire clé qui est la réduction du taux d'acide biliaire.

Je dis un mot sur la tolérance. Le chef de projet l'a dit tout à l'heure, le principal effet secondaire est de grade 1 à 2. Il s'agit de diarrhées dans 12 % des cas dans le groupe expérimental versus 6 % des cas dans le groupe placebo. Un deuxième élément qui est suivi, qui a été mis en évidence à la fois dans l'étude randomisée et dans l'étude d'extension, est une élévation tout à fait modérée des transaminases précoce et en plateau dans le groupe traité, sans autre modification des paramètres hépatiques. Cela fait l'objet d'un suivi et de recommandations dans le RCP.

Nous avons donc une étude randomisée de phase 3 avec un critère de jugement clinique — je voudrais insister là-dessus — et qui est cliniquement pertinent parce que cela transforme vraiment la vie des enfants qui sont répondeurs avec une diminution du score de 1,5, avec un effet qui est maintenu, avec une tolérance qui est bonne. C'est donc un traitement dont l'efficacité est confirmée dans l'étude d'extension sous réserve, bien sûr, du petit nombre de patients, mais il s'agit d'une maladie rare, et du recul qui est encore assez court.

Je voudrais souligner aussi que dans le cadre de l'AMM, il a été demandé d'avoir un suivi dans le cadre du registre qui va apporter des données qui seront certainement intéressantes sur la morbidimortalité des patients qui sont traités par ces inhibiteurs de transporteurs des acides biliaires puisque vous avez vu que la transplantation hépatique intervient assez tôt au cours de la vie de ces enfants et que l'espoir qui est mis dans ces molécules est qu'en réduisant la cholestase, en réduisant la réabsorption des sels biliaires, on puisse supprimer les complications de cette cholestase et donc une grande partie des indications de transplantation hépatique.

En synthèse, cette classe thérapeutique, dont on a déjà jugé à plusieurs reprises, est innovante, elle est prometteuse dans le traitement de la cholestase et du prurit. L'étude est méthodologiquement robuste, elle est convaincante. Les données exploratoires — j'en dis juste un mot sur la qualité de vie, mais c'est quand même important — sont en faveur d'une amélioration de la qualité de vie. La tolérance semble bonne. Je suis donc pour ma part favorable, mais cela doit bien sûr être discuté, à suivre les revendications de la firme qui demande un SMR important avec une ASMR III. En revanche, je ne pense pas qu'il y ait lieu de donner un SP.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence de séance est assurée par M. le Pr Michel Clenet.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Ariane. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Tout a été dit et bien dit, je suis entièrement d'accord, donc je vais juste revenir sur trois points qui me paraissent importants.

Le premier est sur le mécanisme d'action de l'odévixibat. C'est un inhibiteur du transporteur iléal des acides biliaires. Cela interrompt ce qu'on appelle le cycle entérohépatique, c'est-à-dire la réabsorption physiologique des acides biliaires au niveau iléal qui entretient le pool

global des acides biliaires. De ce fait, cela diminue le pool global des acides biliaires dans l'organisme et notamment dans le foie, avec tous les effets que peut avoir la rétention des acides biliaires au niveau pathologique.

Tout cela pour dire plus simplement que c'est un médicament général des traitements des prurits cholestatiques, qui est théoriquement efficace dans tous les prurits cholestatiques, sauf en cas d'obstruction totale des voies biliaires, et qu'il y a eu un choix de développement des industriels initial dans des pathologies cholestatiques extrêmement rares et dans des maladies orphelines, mais que ce sont théoriquement des traitements qui pourront être utilisés dans d'autres pathologies cholestatiques, voire dans toutes les pathologies cholestatiques. Ça, c'est le premier point.

Le deuxième point, c'est concernant le syndrome d'Alagille. C'est proposé dans cette maladie orpheline qui est une maladie génétique. Il faut comprendre que ce n'est pas un traitement étiologique du syndrome d'Alagille, qui est une maladie qui s'exprime au niveau hépatique, et pas qu'au niveau hépatique, mais par une paucité des voies biliaires et que, finalement, la cholestase n'est qu'une conséquence de ces anomalies morphologiques et que la cholestase entraîne deux conséquences essentielles.

La première, c'est le prurit qui a une conséquence majeure sur la qualité de vie des jeunes patients et de leurs aidants. Deuxièmement, cela entraîne des altérations du foie conduisant à la cirrhose et à toutes les conséquences pathologiques de la cirrhose. Comme cela a été dit par Ariane, un patient sur deux est transplanté avant d'arriver à l'âge adulte, soit en raison du prurit, soit en raison des complications de la détérioration hépatique.

Ce médicament a démontré de façon claire, à l'aide d'une échelle tout à fait adaptée de mesure du prurit qui est une sorte de PRO (un PRO fait par les aidants, un PRO d'observation, validé et tout à fait pertinent) qu'il réduisait ce symptôme majeur de la pathologie qui est responsable d'une altération tout à fait considérable de la qualité de vie.

De ce fait, ceci me paraît justifier non seulement un SMR important, mais une ASMR de niveau III, puisque, comme cela a été dit ce matin, l'amélioration du prurit est un proxy tout à fait pertinent de l'amélioration de la qualité de vie, puisque c'est vraiment le symptôme majeur dans ce type de pathologie et un symptôme qui est sans doute aussi du même ordre que celui de la douleur pour d'autres pathologies chroniques, avec un retentissement tout à fait important.

En revanche, ce qu'on ne sait pas encore, c'est si le fait de diminuer la cholestase au long cours va avoir un effet bénéfique sur la progression de la maladie hépatique et donc si à terme on aura une diminution du recours à la transplantation hépatique, et ça les registres vont nous le dire, comme on a pu le voir dans d'autres pathologies. Les registres nous diront si le recours à la transplantation hépatique diminue. Effectivement, tant que cela n'est pas démontré, je pense également qu'on ne peut pas considérer qu'il y a d'intérêt de santé publique puisqu'il n'y a pas d'effet clair sur la morbidité et sur l'utilisation des ressources.

Enfin, et c'est un dernier point sur le niveau du prurit, certes il est clairement diminué statistiquement, toutefois cet effet reste incomplet puisque finalement, il n'est pas très loin du niveau du seuil de pertinence. Il est au-dessus du seuil de pertinence défini par l'échelle

utilisée et le taux de répondeurs est nettement plus important dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Néanmoins, cela reste un effet qui est incomplet. C'est tout ce que je voulais dire.

Je suis tout à fait d'accord avec la revendication d'une ASMR III pour une amélioration aussi importante symptomatique. Quant à l'accès précoce que le médicament avait eu sous une autre appellation de marque, je suis tout à fait d'accord pour le maintien en post-AMM avec son nouveau nom de marque, puisque je ne vois pas qu'il y ait d'élément nouveau qui puisse remettre en cause cet accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Hugues. Y a-t-il des questions ou des commentaires éventuels ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai entendu, Hugues, que tu disais que le seuil de pertinence avait été dépassé, mais quand même pas de manière spectaculaire. J'ai lu aussi ce que disait Ariane, que c'est un score qui était multifactoriel. Il y a quand même eu une échelle d'évaluation de la qualité de vie qui n'était pas celle-là, PedsQL. C'est exploratoire. Il y a une différence, mais une différence qui n'est pas majeure non plus. Je suis étonné que vous soyez aussi enthousiastes quant à la taille de l'effet, même s'il est manifeste, pour revendiquer une ASMR III, alors que l'on voit que la transplantation apparaît très rapidement et que l'on pourrait espérer que s'il y avait un effet sur la transplantation, à ce moment-là, cela mériterait même plus qu'un niveau III.

Là, je trouve qu'on est encore un peu prématuré pour confirmer une ASMR III en attendant les résultats qui seront des séries de cohortes, j'imagine, pour la transplantation. Je vous trouve très enthousiastes avec toutes les réserves que vous avez pu mettre, à la fois sur la qualité de vie et sur la pertinence du score et l'absence des données sur la transplantation, mais j'ai bien compris que c'était trop tôt pour le dire.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense que quand tu as une pathologie douloureuse, si tu as un traitement qui réduit significativement une échelle de douleur, tu considères que tu as un bénéfice et que tu ne vas pas t'interroger sur un critère composite de qualité de vie. Là, je pense que le prurit dans ce type de pathologie est tout à fait assimilable à la douleur dans une pathologie chronique. Quand tu améliores ce symptôme majeur, tu as fait le job, en quelque sorte. C'est le but du traitement.

Mme le Dr MALLAT, membre de la CT.- Je voudrais dire qu'en pratique clinique, cela fait vraiment la différence pour les enfants et pour leur famille, s'agissant évidemment des enfants répondeurs, mais je vous rappelle qu'il y a 50 % des enfants qui ont une diminution du score de prurit de 1,5, en partant d'un score médian moyen de l'ordre de 3, donc c'est en gros 50 % de moins de prurit. Cela évoque quand même quelque chose.

Pour moi, l'effet est très significatif, d'autant plus que tous les traitements qui existaient jusqu'à présent étaient inefficaces. Il faut quand même le souligner, on donne de la rifampicine, cela ne marche pas ou très peu, et ce sont des enfants qui ont une qualité de vie absolument épouvantable. Le prurit, vous connaissez cela aussi bien que moi, est insomniant. Le prurit est responsable de lésions cutanées qui nécessitent des soins extrêmement

invalidants. Là, on a une amélioration très importante sur tous ces items, une amélioration qui est mesurée par les différents items qui sont incorporés dans le score.

Il y avait une deuxième partie, je crois, dans ta remarque, Albert, qui était l'absence de bénéfice démontré pour l'instant sur la morbidité. Je pense qu'on ne devrait pas trop tarder à pouvoir avoir des éléments sur un élément important qui est très handicapant, dont je n'ai pas parlé, qui est la présence de xanthomes, parce qu'ils ont souvent des xanthomes extrêmement importants qui handicapent la marche ou l'écriture.

Il y a un papier qui est sorti il y a quelques mois, qui est un papier qui ne fait que suggérer — parce que c'est dans le cadre d'un registre — et qui concerne le maralixibat, mais qui est la molécule qui a également une AMM dans la même indication, et qui suggère qu'effectivement, il y a une diminution des xanthomes sous traitement quand on a un recul un peu plus important.

C'est simplement pour dire que probablement, on va avoir ces données dans un délai relativement rapide et qu'on aura aussi des réponses sur le critère de transplantation hépatique assez rapidement, puisque, comme je vous l'ai montré, la transplantation hépatique intervient malheureusement très tôt dans la vie de ces enfants et qu'encore une fois, la première indication, c'est le prurit et les complications de la cholestase.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Vous n'avez pas répondu à ma question par rapport à l'échelle de qualité de vie, où les résultats ne sont quand même pas aussi spectaculaires que cela.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT. - Je ne peux pas te répondre sur un critère que je n'ai pas regardé très en détail. Ils ne sont pas aussi spectaculaires, je suis d'accord, mais c'est un critère qui était exploratoire donc on n'a pas trop à en tenir compte. Sur le prurit et son retentissement sur le sommeil et la fatigue, je trouve que c'est une forme de qualité de vie, déjà, et c'est intégré dans le score ObsRO, qui est le critère de jugement principal.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je t'ai répondu par une analogie qui vaut ce qu'elle vaut, mais si on assimile ce symptôme majeur, par exemple à la douleur, à un traitement qui traite la douleur dans n'importe quelle pathologie, tu ne vas pas demander en plus une amélioration sur une échelle composite de qualité de vie. Ce n'est pas le propos. Si tu démontres sur le symptôme principal absolument invalidant et majeur sur le retentissement pour la vie des personnes que tu as un effet, c'est ce que tu demandes.

Mme le Pr MINARD-COLIN. - En tant que pédiatre, je partage tout à fait ce que vous venez de dire. Je pense que vraiment, pour avoir vu quelques-uns de ces enfants qui souffrent de prurits invalidants, c'est vraiment un impact sur la qualité de vie qui est peut-être difficile à mesurer chez les très jeunes enfants.

Je cherche une information dans le dossier, mais elle est certainement visible. Vous nous avez confirmé que la moitié de ces enfants était transplantée avant 2 ou 3 ans, sauf erreur de ma part, et plus de 70 % avant 5 ans. Finalement, la formulation du médicament paraît majeure. Est-ce que ce sont des micro-granules, des gélules, des capsules ? Je l'ai vu très rapidement et je ne retrouve pas l'information. Je me demandais quel était l'âge médian ou moyen de

l'étude. Comment ces enfants ont-ils fait ? Ces enfants, par définition, ne peuvent pas avaler des capsules, des gélules avant 4 ans. C'est classiquement l'âge minimal.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Cela a été dit. Ce ne sont pas des suspensions, ce sont des gélules. J'imagine qu'elles étaient dispersées. C'est même ce qu'il y a dans le protocole. Le chef de projet pourra confirmer. La remarque d'ailleurs qu'avait faite le chef de projet dans sa présentation concernant le développement d'une solution buvable est évidemment très importante. Je suis tout à fait d'accord.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Nous ne nous positionnons pas du tout sur les modes d'administration ? On sait qu'avec les gélules chez les enfants, quand elles sont ouvertes et administrées par d'autres voies, souvent la pharmacocinétique n'est pas optimale mais la commission de transparence n'a rien à dire là-dessus. C'est cela ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, nous avons le droit de préconiser, on ne regrette pas.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Je ne sais pas s'il y a des études de pharmacocinétique. S'il n'y a pas d'étude de pharmacocinétique associée, il me semble que c'est quelque chose qu'il faudrait vraiment rajouter. On a de plus en plus de publications qui montrent que ces capsules ouvertes ou ces gélules ouvertes ne sont pas du tout suffisantes en termes d'exposition, ce qui ne ferait que renforcer par définition l'exposition et l'activité.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Ce n'était pas dans le dossier d'inscription, mais il doit sans doute y avoir des études de pharmacocinétique dans le dossier d'AMM, j'imagine.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il est marqué que les gélules sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je l'ai détaillé dans le document préparatoire, j'avais fait exprès de bien reprendre les conditions d'administration du produit et j'avais été attentif à ce point-là. Cela étant dit, je pense qu'une forme liquide serait quand même mieux.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Ce serait beaucoup plus sympathique pour les enfants.

M. le Pr ATTALI.- Si j'ai bien suivi, par rapport au maralixibat, est-ce que le choix du placebo comme comparateur dans l'étude était lié au fait que c'était un développement concomitant ? Je pense que c'est pour cela. Même s'il n'y a pas eu de comparaison directe, est-ce qu'on a la même amplitude d'effet avec le maralixibat ? S'agissant de donner une ASMR III alors qu'il existe déjà un comparateur, même s'il n'a pas été comparé directement à lui, je voulais juste cette précision par rapport à l'effet qu'on a observé avec le précédent qui a le même mécanisme d'action.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- C'est une question importante. Avec le précédent, comme on l'a souligné, on n'a pas de données fiables sur l'amélioration du prurit, puisque c'était un critère de jugement secondaire qui n'était pas hiérarchisé. C'était un critère de jugement exploratoire. La qualité de la démonstration pour l'odéxivibat est supérieure, s'agissant à la fois d'une étude randomisée, contrôlée et de plus longue durée, et en plus d'un critère de jugement qui est clinique, qui est le prurit, et qui est le critère de jugement principal.

En plus, les scores utilisés ne sont pas les mêmes dans les deux études, donc il est difficile de répondre à cette question. Je peux quand même répondre sur la pratique courante. Effectivement, que ce soit avec le maralixibat ou avec l'odéxivibat, on voit qu'il y a un pourcentage significatif des enfants qui sont soulagés, mais s'agissant de donner une réponse à cela, ce n'est pas une réponse précise. Encore une fois, les données robustes sont dans le dossier que nous évaluons aujourd'hui.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sur le plan de l'évaluation, nous n'avions d'ailleurs pas retenu le maralixibat comme un traitement approprié contre l'odéxivibat lors de l'accès précoce alors que le maralixibat était déjà disponible, du fait justement de l'absence de démonstration formelle de bénéfice sur le prurit.

Mme PICKAERT.- J'ai juste un commentaire sur la question de savoir pourquoi on ne voit pas la qualité de vie. C'est juste une hypothèse. Est-ce que ce serait parce que ce sont les aidants, ce sont les parents qui remplissent ce questionnaire ? Souvent, en tout cas en oncologie, on voit, pour un domaine que je connais, que souvent, quand on pose des questions similaires aux patients et aux aidants, les aidants ont une perception presque plus sombre. Je ne sais pas si cela peut être lié à cela.

C'est-à-dire que les aidants sont beaucoup plus préoccupés par certaines considérations que le patient lui-même et là, comme ce sont des enfants qui ne peuvent pas répondre par eux-mêmes, c'était juste une hypothèse. Je ne sais pas si elle tient la route, mais cela m'a fait penser à cela.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Cela me paraît tout à fait possible, pour voir ces questions d'évaluation de qualité de vie en pédiatrie, notamment chez les très jeunes enfants, alors que là, on a le symptôme principal qui est le prurit. Je suis complètement d'accord avec ce qu'a dit Hugues, c'est vraiment comme la douleur. On contrôle la douleur, on est excellent, et on a beaucoup plus de mal, dans certaines études, à évaluer la répercussion sur la qualité de vie, par contre. Ce sont des très, très jeunes.

Mme PICKAERT.- Je pense que le commentaire de Hugues est très, très pertinent, sachant que ce sont les parents qui remplissent ce questionnaire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le critère de jugement est une variation du score d'intensité des lésions de grattage. Je vois qu'il baisse en moyenne d'environ 1 à 2 points, avec une différence entre les groupes inférieure à 1 point. Je me suis demandé si l'on savait à combien on ne se gratte plus. Tout à l'heure dans ta présentation, Ariane, tu as dit que c'était atroce. Sait-on combien d'enfants n'ont plus de prurit atroce ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Atroce, c'est mon qualificatif.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est que quand je vois l'écart type de la moyenne, même dans le bras thérapeutique à 24 semaines, cela veut dire qu'il y a un manifestement des enfants, si on suppose que c'est gaussien, qui ne sont pas répondeurs. Par ailleurs, ce n'est pas la même chose si on est parti au départ de 4, de 3, de 2. Ils avaient un score moyen qui était plutôt de l'ordre de 1 ou 2 points sur l'échelle, donc je me suis demandé s'ils se grattaient vraiment beaucoup.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Non, ils avaient un score qui était à 3 sur une échelle de 4 au départ.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce qu'on sait s'il y en a qui sont restés à 3 ? Avons-nous une notion de réponse ? Ce n'est jamais fait dans ces études ? Là, à vous entendre, on a l'impression que tous les enfants en bénéficient, diminuent et vont moins se gratter, mais on n'a rien qui nous le dit, en fait.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- On a des éléments indirects. Par exemple, dans l'étude d'extension, il y a 30 enfants sur 35 du groupe odévixibat qui ont participé, parce que 5 sont sortis d'études. De mémoire, et je parle sous le contrôle du chef de projet, il y en a 2 ou 3 qui sont sortis pour une inefficacité, mais les autres ont continué à prendre le traitement.

Je n'ai pas plus de détails que cela, si ce n'est ce que j'ai dit tout à l'heure, c'est-à-dire qu'un peu plus de la moitié des patients ont un score qui est passé de 3 à 1, c'est-à-dire une réduction en gros de 50 % du prurit et de ses conséquences sur les lésions cutanées, la fatigue, la fatigue diurne et la qualité du sommeil, ce qui paraît quand même quelque chose d'assez pertinent.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste faire un commentaire sur le fait que c'est un effet moyen.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Sinon, c'est décrit ainsi, donc ce n'est pas d'une précision extraordinaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'une part, il y a bien eu des analyses de répondeurs au seuil de 1,5 point ou au seuil de 1 point, toutes en faveur de l'intervention.

Je voulais revenir sur LIVMARLI et rappeler à la commission que le SMR a été considéré comme modéré pour traduire ce niveau de preuve qui n'était pas optimum.

Il y a aussi un élément de réflexion. Il faut être prudent, mais le NICE a rendu un avis provisoire, donc il est en consultation. Il n'est pas favorable pour LIVMARLI. Maintenant, c'est un avis qui n'est pas définitif, donc il faut se méfier parce que souvent le NICE révisé sa position, notamment sur des considérations médicoéconomiques. En tout cas, sur l'évaluation technique, ils ont des réserves pour LIVMARLI.

M. le Dr BONDON, membre de la CT.- LIVMARLI, ce n'est pas le médicament dont on parle aujourd'hui. Que tout le monde le comprenne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est le comparateur potentiel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'a bien compris. Je voudrais préciser que c'est nous qui décidons pour nous. Dans ce qui concerne notre réflexion au Bureau, nous étions tout à fait prêts à suivre la proposition de Hugues et de Ariane, c'est-à-dire une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III, mais il y a eu suffisamment de discussions pour que vous puissiez faire votre propre choix.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Michel, je peux ajouter que Dominique Debray, hépatologue-pédiatre, avait évalué le dossier en accès précoce et qu'elle était extrêmement favorable à ce produit. Je pense qu'elle en avait eu l'expérience. Je pense que c'est important aussi que l'on prenne en compte son avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de l'avoir rappelé.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- L'hépatologue confirme.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Votons-nous la prorogation de l'accès précoce dans le même élan ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Faut-il la voter ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'aurais proposé un renouvellement tant pour ma part, mais si vous pouvez le voter, cela ne me pose pas de problème. Comme ça, on aura votre décision.

M. DIATTA, pour la HAS.- Il n'est pas à l'ordre du jour.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, mais nous avons fait la prolongation en Bureau.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas à l'ordre du jour.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai déjà le dossier, ce sont les mêmes données. Le laboratoire demande un ISP.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce n'est pas nécessaire. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En Bureau, nous proposons l'absence d'ISP, le SMR important et l'ASMR III.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR III, 1 voix pour une ASMR IV, et 21 voix contre un ISP. C'est donc un SMR important, une ASMR III et une absence d'ISP.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je voudrais demander le médicament d'exception pour ce produit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais que Charlotte réponde parce qu'après en avoir discuté hier en Bureau, nous ne sommes pas bien placés pour savoir s'il faut ou non répondre à cette question.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je la pose, c'est tout. Merci.

M. DIATTA, pour la HAS.- Avait-il le statut pour les autres indications, Géric ?

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Pouvez-vous expliquer ce qu'est un médicament d'exception ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous allons faire le point sur cela. C'est à la demande de la CNAM.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le mieux est de ne pas l'adopter sur table. Ainsi, nous y reviendrons en adoption si la CNAM justifie sa demande.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

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