

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

odevixibat

KAYFANDA 200, 400, 600,
1 200 microgrammes,

gélule

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille
- Adulte / Adolescent / Enfant et Nourrisson âgés d'au moins 6 mois
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus. »

Place dans la stratégie thérapeutique	KAYFANDA (odevixibat) est un traitement de 1 ^{ère} intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 6 mois. La Commission recommande que la prescription initiale hospitalière et le suivi soient réalisés par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – des résultats d'un essai de phase 3 randomisé versus placebo conduit chez des enfants atteints d'une maladie rare, démontrant chez 52 patients un effet clinique pertinent pour réduire le prurit (réduction de l'intensité des lésions de grattage) ; – du profil de tolérance de l'odevixibat ; – mais aussi de l'absence de données sur les complications de la cholestase et le recours à la transplantation due à un prurit réfractaire, la Commission considère que KAYFANDA (odevixibat) apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée entre 90 et 180 patients.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 5/04/2023)	7
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	odevixibat (code A05AX) KAYFANDA 200 microgrammes, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture à témoin d'effraction avec fermeture de sécurité enfant de 30 gélule(s) (CIP : 34009 303 020 2 6) KAYFANDA 400 microgrammes, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture à témoin d'effraction avec fermeture de sécurité enfant de 30 gélule(s) (CIP : 34009 303 020 3 3) KAYFANDA 600 microgrammes, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture à témoin d'effraction avec fermeture de sécurité enfant de 30 gélule(s) (CIP : 34009 303 020 4 0) KAYFANDA 1 200 microgrammes, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture à témoin d'effraction avec fermeture de sécurité enfant de 30 gélule(s) (CIP : 34009 303 020 5 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	IPSEN PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 19/09/2024. AMM sous circonstances exceptionnelles. « Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. »
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription (initiale et renouvellement) réservée à certains médecins spécialistes (PRS : spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastro-entérologie) – Statut particulier • Accès précoce pré-AMM : l'odevixibat fait par ailleurs l'objet d'une autorisation d'accès précoce dans cette même indication, octroyée par la HAS le 06/04/2023 et renouvelée le 07/03/2024 sous le nom de marque BYLVAY (lab. Pharma Blue).
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. L'odevixibat peut être pris avec ou sans aliments. ... La dose peut être réduite à 40 µg/kg/j en cas de problème de tolérance (diarrhée d'une durée ≥ 3 jours, considérée comme sévère ou nécessitant une hydratation par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4), sans

	autre étiologie. Une fois les problèmes de tolérance résolus, la dose doit être à nouveau augmentée à 120 µg/kg/j. ... Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique ne peut être établi après 6 mois de traitement quotidien continu par l'odevixibat. 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.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier une autorisation de mise sur le marché a été obtenue dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients âgés de 12 mois et plus atteints du syndrome d'Alagille aux Etats-Unis (13 Juin 2023) et en Israël (23 novembre 2023).
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 6/04/2023, renouvelée le 7/03/2024 (avis de la Commission du 28/02/2024) dans l'indication suivante : « traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus de l'AP » (indication de l'AMM de KAYFANDA).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 18 décembre 2024. • Date d'adoption : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association Maladies du Foie depuis l'Enfance - AMFE) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹

Description de la maladie

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

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

L'impact du SAG sur le foie est caractérisé par une paucité des voies biliaires, avec des voies biliaires étroites et mal formées, qui conduit à une cholestase chronique intrahépatique sévère avec accumulation systémique d'acides biliaires et l'apparition de lésions hépatiques. La maladie du foie associée

¹ Cf. Avis rendu pour la demande d'accès précoce pré-AMM de BYLVAY du 5/04/2023.

à l'impact le plus important sur le fardeau de la maladie pour la plupart des patients vivant avec cette maladie.

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

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

La maladie hépatique cholestatique associée au SAG se présente la plupart du temps avec **un prurit débilitant et intraitable, qui peut être une indication pour une transplantation hépatique, même en l'absence d'insuffisance hépatique.**

Les manifestations cliniques sévères et permanentes comprennent le prurit (80 % à l'âge de 2 ans), les xanthomes (40 % à l'âge de 2 ans), une fatigue chronique (entre 65 % et 85 %), un retard de croissance (entre 50 % et 87 %). Une **malabsorption des vitamines liposolubles** et un **risque accru de fractures osseuses** dues à une malformation des travées osseuses peuvent également être présents.

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

Épidémiologie

Selon l'EPAR de KAYFANDA, il existe peu de données épidémiologiques sur le syndrome d'Alagille. De nombreuses sources estiment l'incidence à 1/70 000 naissances. Ce chiffre est basé sur une vaste étude réalisée à Victoria, en Australie (1979) chez 790 385 enfants nés à Victoria entre 1963 et 1974, au cours de laquelle 11 enfants souffraient de la maladie aujourd'hui appelée syndrome d'Alagille, ce qui donne une incidence à la naissance de 1/70 000 ou 0,139/10 000 naissances vivantes. Selon de meilleurs outils diagnostiques, notamment l'avènement des tests moléculaires, l'incidence serait plus proche de 1/30 000, et la prévalence à la naissance de 0,33/10 000 naissances vivantes. Dans les publications présentant les résultats de cohortes plus importantes de patients, on observe une légère prédominance des hommes (57 % à 60 %) ; la maladie est présente dans le monde entier, avec des cas signalés en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, en Afrique, en Océanie, en Asie et au Moyen-Orient. L'incidence du syndrome d'Alagille (SAG) est donc estimée comprise entre 1 naissance sur 30 000 et 1 naissance sur 70 000. Cependant, en raison de la nature phénotypique variable du SAG, il est probable que cette pathologie soit sous-diagnostiquée.

Le taux de mortalité du SAG varie de 17 à 26%. L'espérance de vie estimée à 20 ans est de 75 % pour les patients atteints du SAG, de 80 % pour les patients atteints du SAG qui ne nécessitent pas de transplantation hépatique et de 60 % pour les patients atteints du SAG qui nécessitent une transplantation hépatique. Pour les patients atteints du SAG qui ont eu une transplantation hépatique, le taux de survie à 1 an estimé est de 87 %. La survie sans greffe du foie chez les patients atteints du SAG varie de 24 à 41 % à l'âge de 18,5 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements actuels du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus.

➔ Traitements médicamenteux

Il existe un comparateur cliniquement pertinent : **LIVMARLI 9,5 mg/mL, solution buvable (maralixibat)**. Il est indiqué dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois. Ce médicament est aussi un inhibiteur sélectif et réversible du transporteur iléal d'acide biliaire comme l'odevixibat. Il a obtenu un avis favorable à sa prise en charge ville et hôpital le 22/02/2023 (SMR modéré, ASMR IV). Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée à LIVMARLI (maralixibat) dans cette 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'a pas été 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 pour KAYFANDA (odevixibat), et en notant que :

- la durée de la phase comparative versus placebo n'a été que de 4 semaines versus 24 semaines pour BYLVAY (odevixibat),
- la sévérité du prurit, mesurée par le score ItchRO et évaluée 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 critère cliniquement pertinent,
- 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 ≥ 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.
- le dernier patient de l'étude pivot de phase 3 ASSERT évaluant l'odevixibat (BYLVAY) a été inclus le 29/03/2022 alors que LIVMARLI (maralixibat) a obtenu son AMM le 9/12/2022 (AMM sous circonstances exceptionnelles).

NB. L'odevixibat (sous le nom de marque BYLVAY) a également l'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).

Par ailleurs, chez les patients atteints du syndrome d'Alagille, les médicaments utilisés dans le prurit cholestatique sont des traitements non spécifiques, symptomatiques, utilisés hors AMM. Ils sont peu ou pas efficaces, mal tolérés et n'ont pas d'effet démontré sur les complications hépatiques et le recours à la transplantation hépatique dans le syndrome d'Alagille.

➔ Traitements non-médicamenteux

Un régime hypercalorique riche en maltose dextrine et triglycérides à chaînes moyennes peut être mis en place. Des compléments alimentaires et des vitamines liposolubles sont utilisés pour prévenir ou corriger les carences vitaminiques.

Dérivation biliaire (rarement indiquée car mal acceptée) ou la transplantation hépatique (indiquée en cas de cirrhose, de prurit réfractaire ou de retard de croissance entraînant une qualité de vie détériorée).

Ces comparateurs non médicamenteux ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement mal couvert. On ne dispose d'aucun médicament curatif du syndrome d'Alagille. Les données cliniques pour le traitement du prurit cholestatique sont d'un moins bon niveau de preuve avec le maralixibat (LIVMARLI) qu'avec l'odevixibat (BYLVAY désormais commercialisé sous le nom de KAYFANDA), et les autres médicaments utilisés contre le prurit ont un intérêt mal établi.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KAYFANDA (odevixibat) dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus repose sur le programme de développement clinique suivant :

- Une **étude de phase II** (A425-003) non comparative ouverte, multicentrique ayant évalué la sécurité et l'efficacité de l'odevixibat pendant 4 semaines chez 20 patients pédiatriques diagnostiqués avec un prurit cholestatique, dont six atteints d'un syndrome d'Alagille. Les données de cette étude préliminaire ne sont pas détaillées.
- Une **étude de phase III comparative versus placebo en double aveugle, randomisée**, (ASSERT - A4250-012), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'odevixibat par voie orale à la posologie de 120 µg/kg/j, sur une période de 24 semaines. Le recrutement de 52 patients (initialement, il était prévu de recruter 45 patients) s'est terminé le 29 mars 2022. Les données de l'analyse finale sont disponibles depuis le 10 novembre 2022.
- Une **étude d'extension** (ASSERT-EXT - A4250-015) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme (72 semaines) de l'odevixibat **chez les patients ayant terminé les 24 semaines de l'étude ASSERT (absence de groupe contrôle)**. Les données d'une analyse intermédiaire à 24 semaines disponibles depuis le 11 novembre 2022 (date de cut-off : 9 septembre 2022) versée au dossier d'AMM, ont été complétées au cours de la procédure d'enregistrement par celles d'une nouvelle analyse à 72 semaines (date de cut-off : 7 février 2024).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 5/04/2023)

Les données de l'étude de phase 3 ASSERT, ainsi que celles du suivi des patients à 24 semaines ont déjà prises en compte, sont rappelées ci-dessous.

3.2.1.1 Rappel des résultats de l'étude ASSERT

Objectif, schéma de l'étude, critères de jugement

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, comparative, multicentrique (21 centres dans 10 pays dont 3 centres en France ayant inclus 4 patients). L'objectif était de démontrer l'efficacité de l'administration de doses quotidiennes répétées d'odevixibat pour le traitement du prurit. L'étude a été réalisée chez 52 patients avec un SAG confirmé génétiquement. La durée de la phase randomisée en double aveugle a été de 24 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 28 jours après la visite de la semaine 24. Parmi les critères secondaires d'efficacité, seule l'évolution de la concentration d'acides biliaires sériques a été évaluée selon une analyse séquentielle hiérarchisée. Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir soit l'odevixibat (A4250) 120 µg/kg/j 1 fois par jour par voie orale, soit un placebo. La randomisation a été stratifiée sur l'âge (< ou > 10 ans). L'étude devait inclure environ 36 participants, en supposant un taux d'abandon d'environ 20%. Il n'y a eu pas d'hypothèse sur la taille d'effet attendu.

Le critère de jugement principal a été l'évolution de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant entre l'inclusion et le 6^{ème} mois de traitement (semaines 21 à 24), mesurée par l'outil ObsRO (Observer-Reported Outcome) développé par Albireo. L'analyse a été réalisée à partir d'un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) modélisant la variation par rapport à l'inclusion de chaque score moyen de prurit sur quatre semaines, avec l'âge à l'inclusion, le score de prurit à l'inclusion, la bilirubine conjuguée à l'inclusion, le groupe de traitement, le temps (en mois) et l'interaction traitement/temps dans le modèle. Le test statistique utilisé était un test unilatéral avec un risque alpha de 0,025. La variation des concentrations sériques d'acides biliaires entre le début et la fin de la période de traitement a été évaluée comme critère de jugement secondaire, avec gestion du risque alpha (analyse séquentielle hiérarchisée). Tous les autres critères évalués ont été exploratoires en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha. Il s'agit notamment du pourcentage de patients répondeurs ayant une diminution cliniquement significative de l'intensité du prurit (définie par une diminution d'au moins 1,5 points du score issu de l'utilisation des outils ObsRO et PRO) et de la variation entre l'inclusion et la semaine 24 des scores de sévérité du prurit et des lésions de grattage rapportés respectivement par les patients (PRO) et les aidants (ObsRO) mesurés le matin et le soir. Plusieurs critères ont concerné aussi l'impact sur la qualité de vie des patients (variation des paramètres du sommeil mesurés par les outils ObsRO et PRO entre l'inclusion et la semaine 24 ; variation des scores de qualité de vie mesurée par le questionnaire pédiatrique PedsQL entre l'inclusion et la semaine 24).

Population de l'étude

L'étude a inclus 52 patients, 35 randomisés dans le groupe odevixibat et 17 dans le groupe placebo. Aucun n'a arrêté prématurément l'étude. Des déviations au protocole ou des interruptions de traitement susceptibles d'affecter les données d'efficacité ont concerné cinq patients (9,6 %). Leurs données ont été exclues de la population d'analyse per protocole (PP). Les principales caractéristiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes à l'exception de la proportion de patients âgés de moins de 2 ans qui était plus élevée dans le groupe placebo (29,4 %) que dans le groupe odevixibat (8,6 %). L'âge moyen des patients était de 6,3 ans (de 0,5 à 15,5 ans). Les patients du groupe odevixibat avaient aussi un déficit de croissance plus important à l'inclusion que ceux du groupe placebo, tant pour les z-scores médians de taille (-1,72 contre -1,51) que pour les z-scores médians de poids (-1,82 contre -1,46). A noter l'absence de données dans la population adulte (> 18 ans). Tous les patients avaient un diagnostic confirmé de syndrome d'Alagille, 48 étant porteurs d'une mutation de JAG1 et 4 d'une mutation de NOTCH2. Le temps médian depuis le diagnostic était de 4,40 ans. Le score à l'inclusion moyen de lésion de grattage mesuré par l'outil l'ObsRO (matin et soir) était de 2,80 pour les patients du groupe odevixibat et de 3,01 pour ceux du groupe placebo. Les concentrations sériques d'acides biliaires étaient de 237,4 µmol/L pour les patients du groupe odevixibat et de 246,1 µmol/L pour ceux du groupe placebo.

Co-Traitements

A l'inclusion, 51 (98,1 %) patients recevaient des médicaments antiprurigineux, dont 46 (88,5 %) l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et 34 (65,4 %) la rifampicine. Les médicaments destinés à traiter le prurit (AUDC, rifampicine et antihistaminiques) ont été autorisés en cours d'étude à condition que la dose soit stable depuis au moins 4 semaines et qu'aucun changement de dose ne soit prévu pendant la période de l'étude.

Les 52 patients ont pris au moins un traitement concomitant pendant la période de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'odevixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant mesurée par l'outil ObsRO à la semaine 21-24 : les variations moyennes (écart-type) du score mensuel par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été de -1,66 (0,966) dans le groupe odevixibat et de - 0,76 (0,820) dans le groupe placebo., soit une différence moyenne de - 0,88 (IC95% [- 1,44 ; - 0,33] ; p unilatéral = 0,0012).

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

La concentration moyenne d'acides biliaires sériques dans le groupe odevixibat est passé de 237,4 à l'inclusion à 149,0 $\mu\text{mol/L}$ à la fin de l'étude, et de 246,1 $\mu\text{mol/L}$ à 270,7 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo. L'odevixibat a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation des concentrations sériques d'acides biliaires entre le début et la semaine 24, soit une différence moyenne des moindres carrés de - 112,74 $\mu\text{mol/L}$, IC95% [- 178,78 ; - 46,69], p unilatéral = 0,0006).

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

Qualité de vie

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

3.2.1.2 Rappel des résultats de l'étude d'extension ASSERT-EXT (analyse intermédiaire à 24 semaines)

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III d'extension de suivi des patients ayant terminé l'étude ASSERT pour évaluer sa tolérance et son efficacité jusqu'à 72 semaines. Le critère de jugement principal est le même que celui de la phase comparative mais évaluée entre l'inclusion et la 72ème semaine (mais sans groupe contrôle).

Population de l'étude

Les données présentées, issues d'une analyse intermédiaire à 24 semaines (date de cut-off : 9/09/2022) concernent 49/53 patients, tous ayant reçu l'odevixibat à la posologie de 120 $\mu\text{g/kg}$ x1/j par voie orale. Ces patients ont un âge médian de 5,40 ans (variant de 1 an à 15,8 ans), 32 avaient reçu l'odevixibat et 17 un placebo au cours de la phase comparative. A l'inclusion, les niveaux médians des paramètres biochimiques hépatiques étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'odevixibat (ALAT 185,6 U/L, ASAT 170,0 U/L et bilirubine totale 33,90 $\mu\text{mol/L}$) que dans le groupe placebo (ALAT

114,0 U/L, ASAT 131,0 U/L et bilirubine totale 40,0 µmol/L). En début de suivi, 98,0 % des patients (48/49) recevaient des médicaments contre le prurit, dont 43 (87,8 %) de l'acide ursodésoxycholique (AUDC).

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

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

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

Autres résultats (également exploratoires)

➔ Evaluation du prurit à la semaine 24 : patients répondeurs²

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

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

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

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

➔ Les données suggèrent également une amélioration du sommeil.

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

Compte tenu de la méthodologie (pas de gestion du risque de faux positif du fait de la multiplicité des analyses, absence de groupe contrôle), les résultats sont observationnels. Ces données sont à interpréter par ailleurs en tenant compte de l'attrition (à la semaine 24, le nombre de patients suivi était divisé par trois).

² Le seuil cliniquement significatif pour la modification du score de grattage a été déterminé comme étant compris entre 1,0 et 1,5 sur la base de l'analyse psychométrique en aveugle réalisée sur les données de l'étude A4250-012. Des analyses des répondeurs ont été effectuées en utilisant les limites supérieure et inférieure du seuil.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

3.2.2.1 Actualisation des données de l'étude de suivi ASSERT-EXT (A4250-015)

L'objectif de cette étude était d'évaluer le maintien de l'efficacité de l'odevixibat sur le traitement du prurit chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et ayant terminé l'étude A4250-012 (ASSERT). Le critère principal d'efficacité est l'évolution de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant entre l'inclusion et la 72e semaine mesurée par l'outil ObsRO développé par Albireo. En complément de l'analyse intermédiaire basée sur les données obtenues lors du gel de la base au 9/09/2022 de l'étude ASSERT-EXT, le laboratoire présente une nouvelle analyse basée sur les données obtenues lors d'un nouveau gel de base au 7/02/2024, qui correspond à la dernière visite du dernier patient au cours de la période des 72 semaines de l'étude.

Population de l'étude

Pour rappel, 50 patients ont été inclus dans l'étude d'extension A4250-015 (33 patients avaient déjà reçu l'odevixibat et 17 patients un placebo au cours de l'étude A4250-012), tous recevant l'odevixibat. **Parmi eux, 44 (88 %) ont terminé la période de traitement de 72 semaines** (36 étaient toujours en cours de traitement par odevixibat à la date de gel de base). L'arrêt des 6 (12,0 %) autres patients est expliqué par : la survenue d'événement indésirable (N =1), un défaut d'efficacité (N =2), un changement de traitement (N =1), une greffe de foie (N = 1) et un retrait de consentement (N =1).

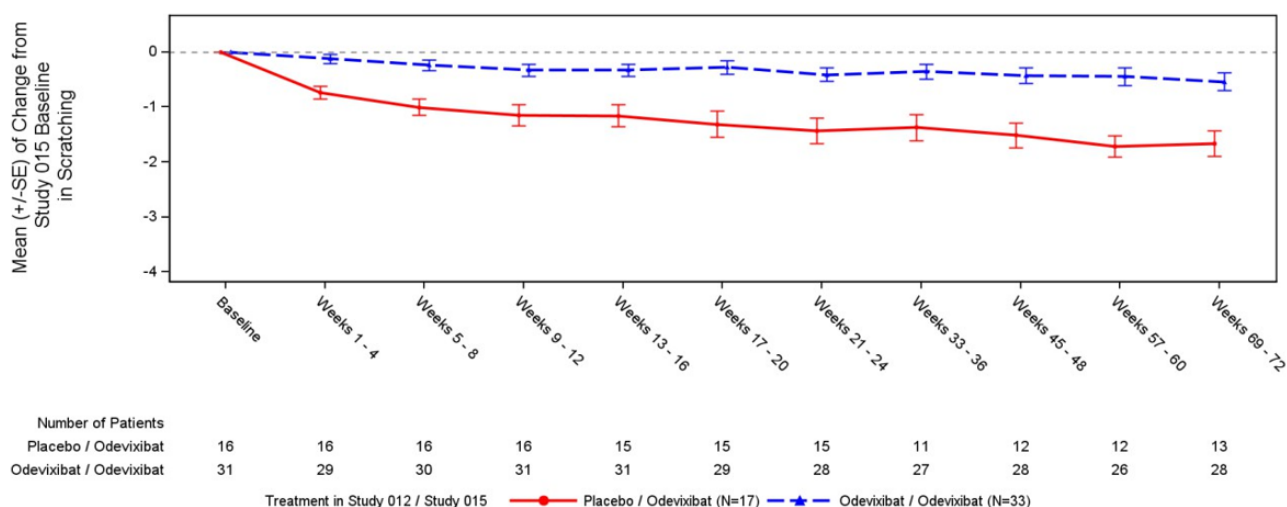
La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude est de 80,6 semaines. La majorité (42 sur 50, 84,0 %) a reçu le traitement pendant plus de 72 semaines. La durée maximale de traitement est de 107,9 semaines (2 ans).

Actualisation des données de suivi relative à l'efficacité

Evolution de l'intensité des lésions de grattage observée par l'aidant

Les données de l'analyse principale d'efficacité, la variation moyenne par rapport au début de l'étude A4250-015 du score hebdomadaire de sévérité des lésions de grattage, basé sur les scores combinés (matin et soir) mesurés sur l'échelle ObsRO jusqu'à la semaine 72 sont rapportés dans la figure 1 ci-dessous :

Figure 1 : Variation moyenne des scores hebdomadaires de lésions de grattage (scores diurnes et nocturnes combinés) selon l'outil ObsRO (FAS, analyse à 72 semaines)



Les patients qui avaient reçu l'odevixibat dans l'étude A4250-012 sont entrés dans l'étude d'extension A4250-015 avec des symptômes de prurit améliorés par rapport aux patients naïfs de traitement, avec des scores de grattage à l'inclusion de 1,14 ($\pm$ 0,938) versus 2,22 ($\pm$ 0,986) chez les patients ayant reçu le placebo. Chez les patients ayant reçu l'odevixibat dans l'étude A4250-012, l'amélioration de la sévérité du prurit s'est poursuivie pendant la phase d'extension, avec une variation moyenne de l'inclusion aux semaines 69-72 de -0,54 ($\pm$ 0,822). Chez ceux ayant reçu le placebo dans l'étude A4250-012, une amélioration de la sévérité du prurit a été observée aux semaines 1 à 4 suivant la mise sous traitement par odevixibat. Cette amélioration s'est poursuivie jusqu'aux semaines 69-72, avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de - 1,66 ($\pm$ 0,820).

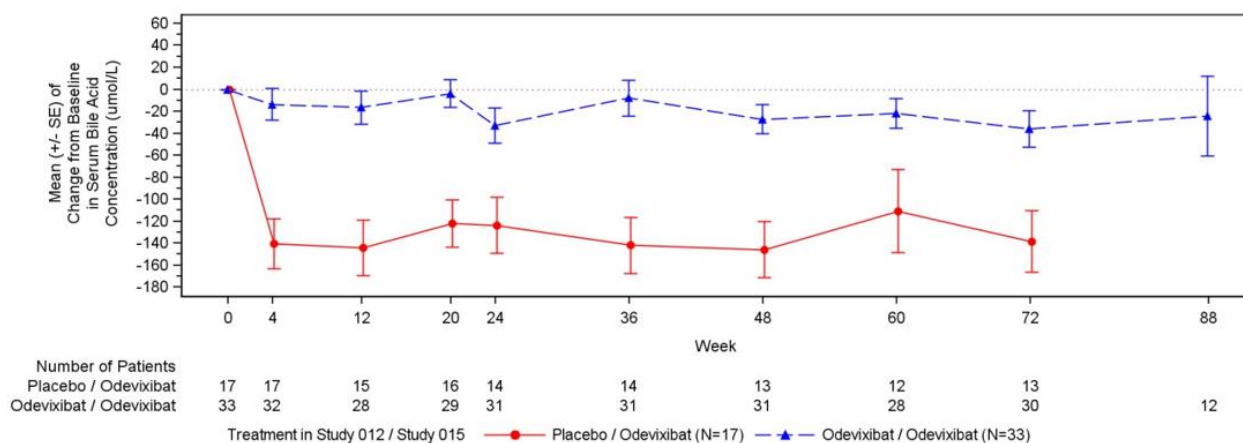
Variation par rapport à l'inclusion de la concentration des acides biliariques sériques

Les patients qui avaient reçu l'odevixibat dans l'étude A4250-012 sont entrés dans l'étude d'extension A4250-015 avec une concentration en acides biliariques sériques améliorée par rapport aux patients naïfs de traitement, avec une concentration à l'inclusion de 155 ($\pm$ 105,44) μ mol/L, contre 265,1 ($\pm$ 160,02) μ mol/L chez les patients qui avaient reçu le placebo.

Chez les patients qui avaient reçu l'odevixibat dans l'étude A4250-012, la diminution de la concentration des acides biliariques sériques s'est poursuivie pendant la phase d'extension, avec une variation moyenne de l'inclusion à la semaine 72 de -36 ($\pm$ 90,76) μ mol/L.

Chez ceux qui avaient reçu le placebo dans l'étude A4250-012, une diminution de la concentration des acides biliariques sériques a été observée dès la semaine 4 suivant la mise sous traitement par odevixibat, avec une diminution moyenne de -140,5 ($\pm$ 92,66) μ mol/L. Cette amélioration s'est poursuivie jusqu'en semaine 72, avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -138,6 ($\pm$ 101,17) μ mol/L.

Figure 2 : Variation moyenne par rapport au début de l'étude A4250-015 de la concentration sérique d'acides biliariques (μ mol/L) par visite (FAS, analyse à 72 semaines)



Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'est rapportée à la semaine 72.

3.3 Profil de tolérance

En date du 15/07/2024 (date de clôture du PSUR), 635 sujets avaient participé à une étude clinique sur l'odevixibat, parmi lesquels, 507 ont reçu l'odevixibat. Depuis sa première autorisation de mise sur le marché en juillet 2021, environ 737 patients ont reçu l'odevixibat en post-commercialisation.

Selon le RCP de KAYFANDA (odevixibat), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par l'odevixibat dans les études cliniques a été la **diarrhée** (11,5 %). Le RCP précise que « des effets indésirables gastro-intestinaux sont apparus à une fréquence de 11,5 % chez les patients atteints du SAG traités par l'odevixibat. Le délai médian de survenue de la diarrhée était de 14,5 jours et la durée médiane de 4 jours. **Une diarrhée cliniquement significative, ayant persisté pendant 3 jours ou plus, sans autre étiologie, a été rapportée chez 5,8% des patients. Aucune interruption ou arrêt du traitement n'a été signalé pour cause de diarrhée.** »

Les effets indésirables de type **douleurs abdominales et vomissements** ont été rapportés respectivement chez 7,7 % et 3,8 % des patients. Le délai médian d'apparition des douleurs abdominales était de 1,5 jour et leur durée médiane de 6 jours. Pour les vomissements, le délai médian d'apparition était de 2,5 jours et leur durée médiane de 13,5 jours. À l'exception d'une interruption du traitement en raison de douleurs abdominales, il n'y a pas eu d'autres interruptions ou arrêts de traitement dus à des douleurs abdominales ou à des vomissements.

Selon le dernier rapport périodique, il n'y a pas de de nouveaux signaux de sécurité significatifs liés à l'odevixibat dans les indications approuvées.

Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de l'odevixibat dans le traitement du prurit cholestatique associé au SAG chez les patients âgés de 6 mois ou plus, le laboratoire Ipsen s'est engagé dans le cadre de l'AMM européenne à conduire une étude de sécurité post-autorisation non-interventionnelle (PASS). Cette étude sera basée sur les données d'un registre de maladies chez les patients atteints de SAG âgés de 6 mois ou plus, selon un protocole convenu. Des rapports intermédiaires annuels seront soumis auprès de l'EMA.

Le plan de gestion de risques validé dans le cadre de la procédure d'enregistrement européenne (version 6.0 du 31 juillet 2024) comporte les risques et informations manquantes suivants :

Tableau 1 : PGR - Liste des risques et informations manquantes

Risques importants identifiés	– Diarrhée cliniquement significative ou sévère entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique
Risques importants potentiels	– Hépatotoxicité – Toxicité embryofœtale – Interactions avec les médicaments liposolubles
Informations manquantes	– Utilisation à long terme – Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
A4250-015 (ASSERT-EXT) Identifiant Clinical-Trials.gov : NCT05035030	Etude de phase III, multicentrique, d'extension en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'odevixibat à 120 µg/kg/j, dans le traitement du prurit chez des patients atteints du syndrome d'Alagille.	Décembre 2024

Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de l’odevixibat dans le traitement du prurit cholestatique associé au SAG chez les patients âgés de 6 mois ou plus, le laboratoire Ipsen s’est engagé dans le cadre de l’AMM européenne à conduire une étude de sécurité post-autorisation non-interventionnelle (PASS). Cette étude sera basée sur les données d’un registre de maladies chez les patients atteints de SAG âgés de 6 mois ou plus, selon un protocole convenu. Des rapports intermédiaires annuels seront soumis auprès de l’EMA.

➔ Dans d’autres indications

Il n’existe pas d’étude clinique en cours sur l’odevixibat pour la spécialité KAYFANDA. Les études cliniques en cours sur l’odevixibat pour la spécialité BYLVAY sont :

Cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC)

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
A4250-008 (PEDFIC2) Identifiant Clinical-Trials.gov : NCT03659916	Etude d’extension de phase III multicentrique en ouvert visant à évaluer l’efficacité et la sécurité à long terme (72 semaines) de l’odevixibat à la dose quotidienne de 120 µg/kg/jour, réalisé chez environ 120 patients atteints de PFIC	Q3 2024 (estimation de la fin de l’étude)

Atrésie biliaire

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
A4250-011 (BOLD) Identifiant Clinical-Trials.gov : NCT04336722	Essai clinique interventionnel de phase III en triple aveugle, randomisé et contrôlé par placebo pour étudier l’efficacité et la sécurité de l’odevixibat chez 200 enfants atteints d’atrésie biliaire et ayant subi une hépato-porto-entérostomie de Kasai.	Q2 2026 (estimation de la fin de l’étude)

4. Discussion

KAYFANDA (odevixibat) est le second produit approuvé dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d’Alagille. Il fait l’objet depuis le 6/04/2023 d’une autorisation d’accès précoce pré-AMM dans le « traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d’Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus ». LIVMARLI (maralixibat), qui a le même mode d’action (inhibiteur IBAT) a obtenu une AMM dans cette indication à partir de l’âge de 2 mois et est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l’usage des collectivités. Ces deux spécialités ont fait l’objet d’un développement concomitant.

L’odevixibat (KAFANDA) a démontré sa supériorité à la posologie de 120 µg/kg/j par rapport au placebo dans une étude de phase 3 randomisée versus placebo, en double aveugle (ASSERT), conduite chez 52 enfants atteints de syndrome d’Alagille (n = 35 dans le groupe odevixibat et n = 17 dans le groupe placebo). Les résultats sont les suivants :

- sur le plan clinique : l’odevixibat a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des symptômes de prurit à l’issue des 24 semaines de traitement avec :
 - une diminution versus placebo de l’intensité des lésions de grattage à la semaine 21-24 mesurée par l’outil ObsRO (critère de jugement principal) par rapport à l’inclusion, dans le groupe de patients traités par odevixibat, avec une différence moyenne des moindres carrés de -0,88 (IC95% [- 1,44 ; - 0,33] ; p unilatéral = 0,0012) ;

- un effet cliniquement pertinent sur la réduction de l'intensité du prurit avec un pourcentage de patients répondeurs au seuil de 1,5 points à la semaine 21-24 significativement plus élevé dans le groupe de patients recevant l'odevixibat que chez ceux du groupe placebo : 54,3% vs 17,6% (p unilatéral = 0,0071) ;
- sur le plan biologique : l'odevixibat a démontré une réduction significativement plus importante de la concentration sérique d'acides biliaires (critère de jugement secondaire analysé avec une gestion du risque alpha, selon une analyse séquentielle hiérarchisée) sur la période de traitement de 24 semaines par rapport au placebo, avec une différence moyenne des moindres carrés de -112,74 µmol/L (IC95% [-178,78 ; - 46,69] ; p unilatéral = 0,0006).

L'évolution des autres critères secondaires (exploratoires) est cohérente avec ces résultats, avec notamment une amélioration des paramètres du sommeil observée dans le groupe odevixibat (vs placebo), notamment sur le nombre de jours nécessitant une aide pour dormir, et le nombre de jours de sommeil accompagnés de l'aidant et la fatigue observée.

Les données de l'étude en ouvert d'extension (n = 33 dans le groupe odevixibat et n = 17 dans le groupe placebo) ayant participé aux 72 semaines de l'étude de phase 3 (ASSERT-EXT) suggèrent :

- chez les enfants précédemment traités par l'odevixibat au cours de l'étude A4250-012, un maintien de l'efficacité de KAYFANDA (odevixibat) sur l'intensité des lésions de grattage et les concentrations sériques d'acides biliaires jusqu'à 72 semaines,
- chez les enfants précédemment traités par placebo au cours de l'étude A4250-012, une amélioration du prurit et des concentrations d'acides biliaires similaire à celle observée chez les patients traités par odevixibat au cours de la phase randomisée de l'étude A4250-012.

Au total, la démonstration du bénéfice sur le prurit apportée par KAYFANDA (odevixibat) repose sur une étude clinique de phase III (ASSERT) de méthodologie plus robuste que celle ayant évalué LIVMARLI (maralixibat). Néanmoins, l'évaluation de l'odevixibat porte sur un effectif de taille limitée, sachant que la maladie est rare et touche des enfants. De plus, on ne dispose pas de donnée comparative entre les deux médicaments sur le soulagement du prurit. L'efficacité de ces deux médicaments sur les complications de la cholestase et le recours à la transplantation hépatique en cas de prurit réfractaire n'est pas établie.

Concernant le profil de tolérance de l'odevixibat, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques chez les patients recevant l'odevixibat a été la diarrhée (11,5 %). Une diarrhée cliniquement significative, ayant persisté pendant 3 jours ou plus, sans autre étiologie, a été rapportée chez 5,8% des patients recevant l'odevixibat. Aucune interruption ou arrêt du traitement n'ont été signalés pour cause de diarrhée.

Selon le plan de gestion des risques (PGR), les risques importants potentiels identifiés sont une hépatotoxicité, une toxicité embryofœtale et des interactions avec les médicaments liposolubles. Les informations manquantes concernent les effets d'une utilisation à long terme, et l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de KAYFANDA (odevixibat) sur la réduction du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille. Son intérêt sur les complications de la cholestase et le recours à la transplantation hépatique en cas de prurit réfractaire reste à établir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

KAYFANDA (odevixibat) est un traitement de 1^{ère} intention du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 6 mois. La Commission recommande que la prescription initiale hospitalière et le suivi soient réalisés par un Centre de Référence ou de Compétences de la maladie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il existe un comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu : LIVMARLI 9,5 mg/mL, solution buvable (maralixibat).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ KAYFANDA (odevixibat) est destinée à traiter le prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille, affection génétique rare, grave et invalidante. Le prurit associé, fréquent, peut être très sévère et très invalidant, et peut motiver le recours à la dérivation biliaire ou la transplantation hépatique.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'odevixibat dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).
- ➔ Il existe une alternative médicamenteuse : le maralixibat (LIVMARMI) indiqué à partir de l'âge de 2 mois.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- **de la gravité du prurit dans le syndrome d'Alagille (maladie rare) pouvant être invalidant,**
- **de sa faible prévalence chez des patients pouvant être très jeunes,**
- **du besoin médical mal couvert,** avec notamment un niveau de preuve d'efficacité sur le prurit moindre avec LIVMARLI (maralixibat) dans cette indication,
- **d'une réponse partielle au besoin identifié,** compte tenu **d'un effet établi sur le prurit, ce symptôme ayant un retentissement majeur sur la qualité de vie ;**

mais aussi compte tenu du fait que :

- ce traitement pourrait diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose secondaire à la cholestase, sachant qu'il ne s'agit pas d'un traitement étiologique car sans action sur la paucité des voies biliaires ;

- qu'on ne dispose pas de données de morbi-mortalité (recul trop limité dans l'étude pivot), notamment concernant le recours à la transplantation hépatique (impact sur l'organisation des soins, avec moindre utilisation de ressources restant à établir)

KAYFANDA (odevixibat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KAYFANDA (odevixibat) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KAYFANDA (odevixibat) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'un essai de phase 3 randomisé versus placebo conduit chez des enfants atteints d'une maladie rare, démontrant chez 52 patients un effet clinique pertinent pour réduire le prurit (réduction de l'intensité des lésions de grattage) ;
- du profil de tolérance de l'odevixibat ;
- mais aussi de l'absence de données sur les complications de la cholestase et le recours à la transplantation due à un prurit réfractaire,

la Commission considère que KAYFANDA (odevixibat) apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de KAYFANDA (odevixibat) correspond aux patients à partir de l'âge de 6 mois à atteints du SAG pour le traitement du prurit cholestatique.

Estimations quantitatives : selon l'avis rendu le 22/02/2023 rendu pour LIVMARLI indiqué chez les patients à partir de l'âge de 2 mois atteints du SAG pour le traitement du prurit cholestatique, le réseau Atresie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG) recensait, via la Banque Nationale des Données Maladies Rares, 204 enfants atteints du SAG le 01/01/2022.

La prévalence du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG est comprise entre 45% et 88%. Ainsi, la population cible de KAYFANDA (odevixibat), comme celle de LIVMARLI (maralixibat), est comprise entre 90 et 180 patients en France.

La population cible est estimée comprise entre 90 et 180 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Selon le RCP, KAYFANDA (odevixibat) est utilisé par voie orale, avec ou sans aliments le matin.

Les gélules de plus grande taille de 200 µg et 600 µg sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson, mais peuvent aussi être avalées entières. Les gélules de plus petite taille de 400 µg et 1200 µg sont destinées à être avalées entières mais peuvent aussi être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson. Si la gélule doit être avalée entière, il convient d'informer le patient de la prendre avec un verre d'eau, le matin.

Administration avec des aliments semi-solides. Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées sur des aliments semi-solides, le patient doit suivre les instructions suivantes :

- Déposer une petite quantité (30 ml ou 2 cuillères à soupe) d'aliments semi-solides (yaourt, compote de pommes, porridge aux flocons d'avoine, purée de bananes, purée de carottes, crème dessert au chocolat ou riz au lait) dans un bol. Les aliments doivent être à une température inférieure ou égale à la température ambiante.
- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans le bol d'aliments semi-solides. La gélule doit être légèrement tapotée pour s'assurer que tous les granules en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Mélanger délicatement les granules aux aliments semi-solides avec une cuillère.
- Administrer la totalité de la dose immédiatement après avoir mélangé. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
- Boire un verre d'eau après la prise du médicament.
- Jeter toutes les enveloppes des gélules vides.

Administration avec des boissons (nécessite l'utilisation d'une seringue pour administration orale). Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées dans une boisson, le patient/l'aidant doit suivre les instructions suivantes :

- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans un petit récipient. La gélule doit être tapotée légèrement pour s'assurer que tous les granules en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Ajouter 1 cuillère à café (5 ml) d'une boisson adaptée à l'âge de l'enfant (par exemple, du lait maternel, du lait infantile ou de l'eau). Laisser reposer les granules dans la boisson pendant environ 5 minutes pour permettre un mouillage complet (les granules ne se dissolvent pas).
- Après 5 minutes, plonger complètement l'embout de la seringue pour administration orale dans le récipient du mélange. Tirer lentement sur le piston de la seringue vers le haut pour aspirer le mélange boisson/granules dans la seringue. Pousser doucement le piston vers le bas pour faire descendre le mélange boisson/granules dans le récipient du mélange. Répéter cette opération 2 ou 3 fois pour assurer un mélange complet des granules dans la boisson (les granules ne se dissoudront pas).
- Aspirer la totalité du contenu du récipient dans la seringue en tirant le piston de la seringue.
- Placer l'embout de la seringue à l'avant de la bouche de l'enfant, entre la langue et le côté de la bouche, puis pousser doucement le piston vers le bas pour extraire le mélange boisson/granules entre la langue de l'enfant et le côté de la bouche. Ne pas faire gicler le mélange boisson/granules au fond de la gorge de l'enfant car cela pourrait provoquer un haut-le-cœur ou un étouffement.
- S'il reste du mélange boisson/granules dans le récipient, répéter l'étape précédente jusqu'à ce que la totalité de la dose ait été administrée. Le mélange ne doit pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure.
- Après la prise du médicament, faire boire du lait maternel, du lait infantile ou une autre boisson adaptée à l'âge de l'enfant.
- Jeter toutes les enveloppes des gélules vides.

La Commission souligne que la mise à disposition de KAYFANDA (odevixibat) sous une forme galénique liquide serait mieux adaptée à de jeunes enfants et nourrissons.