N/Réf. : NL52911 / 6 119 790 4

NL52912 / 6 298 355 0

NL52913 / 6 881 876 9

NL52914 / 6 437 673 4

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**Bylvay 200 microgrammes, gélules
Bylvay 400 microgrammes, gélules
Bylvay 600 microgrammes, gélules
Bylvay 1200 microgrammes, gélules**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 14/12/2022, recevable le 22/12/2022 et complétée le 10/03/2023

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament :

Bylvay 200 microgrammes, gélules
Bylvay 400 microgrammes, gélules
Bylvay 600 microgrammes, gélules
Bylvay 1200 microgrammes, gélules

DCI/nom de code : Odevixibat

Indication thérapeutique revendiquée : Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 3 mois ou plus

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Bylvay 200/400/600/1200 microgrammes, gélules dans l'indication thérapeutique : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Bylvay bénéficie déjà d'une AMM centralisée dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois ou plus.

Dans ce contexte, les données pharmaceutiques et non cliniques sont d'ores et déjà validées dans le cadre de l'AMM et n'ont en conséquence pas été réévaluées.

Le laboratoire n'a donc déposé qu'une documentation clinique à l'appui de sa demande d'autorisation d'accès précoce, documentation identique à celle déposée dans le cadre de l'extension d'AMM en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament (EMA) visant à ajouter la même indication à l'AMM précitée.

Au plan clinique :

Les données déposées à l'appui de cette demande reposent principalement sur les résultats d'une étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée sur 52 patients (âgés de 0,5 à 15,5 ans) dont le diagnostic de syndrome d'Alagille a été confirmé génétiquement et qui présentaient un prurit et des taux sériques élevés d'acides biliaires au début de l'étude. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou 120 µg/kg/jour d'odevixibat. Le critère d'évaluation principal était l'évolution, entre le début de l'étude et la semaine 24, du score de grattage, le principal critère secondaire était le changement par rapport au début de l'étude des taux d'acides biliaires sériques.

Une réduction statistiquement significative du score de prurit (critère d'évaluation principal) entre l'état initial et la semaine 24 a été observée dans le groupe odevixibat (-1,66) par rapport au groupe placebo (-0,79), avec une différence moyenne de -0,88, (IC 95 % : -1,44, -0,33, p= 0,0012).

Après 24 semaines de traitement, 54 % des patients traités par l'odevixibat ont rapporté une diminution du score de prurit de > 1,5 point, contre 18 % des patients sous placebo.

Une réduction statistiquement significative du taux d'acides biliaires sériques entre l'état initial et la semaine 24 (critère d'évaluation secondaire clé) a été observée dans le groupe odevixibat (-88,4 µmol/L) par rapport au groupe placebo (24,6 µmol/L), avec une différence moyenne LS de 112,74 (-178,78, 46,69) µmol/L, p= 0,0006.

De plus, une amélioration des paramètres du sommeil (critère d'évaluation secondaire) ont été observées dans le groupe odevixibat par rapport au groupe placebo, notamment le pourcentage de jours où le patient a eu besoin d'apaisement pour s'endormir (différence moyenne -33,35 (IC 95 %) :-54,86, -11,85) ou d'aide pour s'endormir (différence moyenne -40,37 (IC 95 % : -58,77, -21,96).

Les effets indésirables rapportés les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux. Dans la plupart des cas ils étaient d'intensité légère à modérée.

Au total, les données cliniques sont estimées suffisantes pour présumer de l'efficacité et garantir la sécurité des patients dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament BYLVAY, dans l'indication thérapeutique : « Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2: RCP, étiquetage, notice