



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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. OCALIVA – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous faisons entrer le laboratoire.

(Les représentants de Intercept rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer.

M. LE PRÉSIDENT.- L'organisation est exactement la même qu'en présentiel. Je vais vous demander de vous présenter. Puis le chef de projet présentera le dossier. Puis vous aurez un quart d'heure de présentation et il y aura un quart d'heure de discussion.

M. BOYER (Intercept Pharma).- Je suis Jean-François Boyer, président d'Intercept France. Merci de nous accueillir dans ces circonstances difficiles. Je suis accompagné du Docteur Christophe Corpechot, hépato-gastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine et responsable du centre national de référence, et du Professeur Alexandre Louvet, hépato-gastro-entérologue à l'hôpital Huriez à Lille et responsable du centre de référence constitutif.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole... Non, pardon ! Le chef de projet s'exprime.

[REDACTED], pour la HAS.- Merci. La Commission va examiner OCALIVA, acide obéticholique, indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique en cas de réponse insuffisante ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'acide ursodésoxycholique.

Dans son avis du 4 mars faisant suite à une demande de réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire, la Commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V. Dans les motivations de l'ASMR, la Commission avait pris en compte les résultats de la phase d'extension ouverte à trois ans de l'étude clinique de phase III (POISE) suggérant une efficacité maintenue sur des critères de jugement biologiques mais sans démonstration d'un retour à la normale des tests ; des caractéristiques des patients inclus dans cette étude qui étaient à un stade précoce de la maladie et de l'absence de donnée sur l'efficacité de l'acide obéticholique pour des stades plus avancés et plus sévères de la maladie ; de l'absence de données robustes sur la régression de la fibrose hépatique ; de la faiblesse des données disponibles sur l'utilisation d'OCALIVA (acide obéticholique) en monothérapie, situation néanmoins rare ; du profil de tolérance faisant ressortir le prurit (qui est un symptôme de la maladie) comme un événement indésirable fréquent, motivant des arrêts de traitement et des lésions hépatiques identifiées comme risques importants potentiels dans le plan de gestion des risques.

La commission avait donc attribué une ASMR de niveau V et le laboratoire va présenter une audition en vue de revoir ce niveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Vous avez la parole.

M. BOYER (Intercept Pharma).- Merci pour ce projet d'avis. Un autre élément que je souhaitais aborder, c'est qu'il a été précisé dans l'avis qu'aucun autre médicament n'a d'AMM dans cette indication, mais la SNFGE et l'AFEF soulignent que le bézafibrate, qui a fait l'objet d'une étude de phase III, est utilisé dans pratique hors AMM dans la même indication qu'OCALIVA. Il est considéré comme un comparateur pertinent par la Commission.

Nous avons tenu compte de votre avis préliminaire et sollicité une audition, car nous souhaitons aborder avec les deux experts que j'ai présentés un éclairage particulier à la Commission sur l'intérêt thérapeutique de l'acide obéticholique sans équivalent chez un certain nombre des patients atteints de cholangite biliaire primitive pour lesquels les autres alternatives thérapeutiques de seconde ligne sont insuffisamment efficaces ou mal tolérées.

Nous sollicitons chez ces patients une ASMR mineure, niveau IV. Je passe la parole à Christophe Corpechot pour le *slide 3*.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Je suis hépatologue à Saint-Antoine et responsable du centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires.

Est-ce que je peux voir les diapositives ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous vous entendons mais quand nous mettons les diapositives, il n'y a plus de bande passante.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Je dois faire cela sans support visuel ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ouvrez les slides sur votre ordinateur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous faisons chacun sur l'ordinateur.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dites-nous juste à quelle slide vous êtes.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Je propose de prendre la diapositive 4. J'aimerais faire un bref rappel sur la cholangite biliaire primitive et les mécanismes concourant à la progression. La CBP est une maladie inflammatoire des petits canaux biliaires entraînant une cholestase, c'est-à-dire une diminution de la sécrétion biliaire. Cette cholestase joue un rôle majeur dans la progression de la maladie parce que l'accumulation des acides biliaires toxiques dans le foie va pérenniser et aggraver les lésions histopathologiques pour aboutir à une cirrhose et à ses complications.

C'est pourquoi les traitements en cours utilisés dans la CBP ciblent tous le phénomène de la cholestase plutôt que l'inflammation initiale. Parmi eux, l'acide ursodésoxycholique est le traitement de référence.

Comment évaluer la cholestase au cours de la cholangite biliaire primitive ? Essentiellement par deux paramètres biologiques que sont les phosphatases alcalines et la bilirubine. Ce sont des marqueurs clés. Cette diapositive montre, sur une étude sur plus de 5000 patients traités par AUDC, la valeur pronostique importante de ces deux paramètres. Ce sont les deux paramètres biologiques dont la valeur pronostique est la plus importante au cours de la CBP, y compris sous AUDC.

À gauche comme à droite, vous pouvez voir que le risque relatif de décès ou de transplantation augmente de façon continue avec la valeur progressive de ces paramètres. Aujourd'hui, toutes les sociétés savantes recommandent l'utilisation de ces deux paramètres biologiques dans l'évaluation des traitements anticholestatiques, notamment du traitement par AUDC.

Diapositive 6, cette figure illustre deux choses très importantes. La première, c'est que la réponse biologique à un traitement anticholestatique, en l'occurrence ici l'acide ursodésoxycholique, a une valeur pronostique parfaitement établie au cours de la CBP. Sur les deux premières courbes du haut, les patients avec une réponse incomplète à l'AUDC, c'est-à-dire une diminution partielle des paramètres biologiques dont font partie les PAL et la bilirubine, ont une survie sans transplantation plus faible que ceux qui ont une réponse biologique complète. C'est le premier point : ces patients sont en nécessité de traitement complémentaire par rapport à ceux qui répondent bien.

Deuxième point, bien qu'ils aient une réponse incomplète à l'AUDC, ils ont néanmoins une survie sans transplantation meilleure que celle attendue avec l'absence de traitement sur une cohorte de patients historiques avec l'utilisation de score de propension permettant d'ajuster sur les variables pronostiques. Même une réponse biologique partielle, une diminution partielle de la cholestase, se traduit par un effet bénéfique en termes de pronostic. C'est un point important suggérant une relation continue entre la cholestase et le pronostic.

Diapositive 7, l'acide obéticholique est une molécule qui appartient à la nouvelle catégorie des traitements anticholestatiques que constituent des agonistes du récepteur des acides biliaires FXR. Vous avez les résultats de l'essai POISE qui a évalué dans un essai randomisé contre placebo pendant un an l'efficacité biologique de l'acide obéticholique en association à l'AUDC chez des patients avec une réponse incomplète à l'AUDC.

Comme vous le voyez sur les deux graphiques de cette slide, dans la période contrôlée, on a obtenu une diminution très substantielle de ces deux paramètres pronostiques que sont les phosphatases alcalines et la bilirubine totale. La diminution d'effet anti-cholestatique de l'AOC dans la CBP, c'est robuste.

L'AOC a un effet secondaire principal, l'apparition d'un prurit ou la majoration d'un prurit observé chez deux tiers des patients rapportée à environ 40 % des patients dans le groupe

placebo. Mais je tiens à indiquer dans la grande majorité des cas, cet effet secondaire est gérable soit par une diminution de dose soit par une adaptation des intervalles de dose. Et les arrêts pour prurit lié à ce médicament ne sont observés que dans 4 % des cas.

Diapositive 8, les études à plus long terme du profil d'efficacité et de sécurité de l'acide obéticholique ont montré que l'effet bénéfique de l'AOC sur ces deux paramètres clés, phosphatases alcalines et bilirubine, est parfaitement stable dans le temps comme vu sur les deux courbes après quatre ans d'utilisation. Et maintenant, on sait qu'à cinq ans, il en est de même.

Sur l'effet secondaire, le prurit est toujours là, mais de la même façon qu'il avait été observé dans l'essai POISE, dans la majorité des cas, cet effet secondaire est gérable cliniquement et seuls quelques pour cent de patients arrêtent définitivement le traitement pour effet secondaire.

Diapositive 9, parallèlement, et vous le savez, le bésafibrate, un agoniste des récepteurs PPAR, a montré dans l'essai BEZURSO, dont j'étais coordonnateur, qu'en association à l'AUDC, dans les mêmes conditions de réponse incomplète à l'AUDC, chez les patients atteints de CBP, il permettait de diminuer de façon significative les deux paramètres biologiques clés de la cholestase, les phosphatases alcalines et la bilirubine totale. Comme effet secondaire essentiel, des myalgies sont observées chez 20 % des patients traités versus 10 % dans le groupe placebo.

Diapositive 10, pour autant, avec le bésafibrate, certains patients CBP traités par la molécule peuvent avoir une intolérance ou une réponse biologique considérée comme insuffisante. Nous estimons qu'environ 10 % des patients vont arrêter le bésafibrate dans le contexte de la CBP pour des raisons d'intolérance, essentiellement liées à une toxicité musculaire (myalgies) et parfois, beaucoup plus rarement, à une toxicité rénale ou hépatique. Nous estimons également (c'est l'essai BEZURSO qui l'a montré) que 30 % des patients CBP insuffisants répondeurs à l'AUDC vont rester dans un statut de répondeur partiel, malgré le traitement par bésafibrate selon les critères dits de Paris-2.

Au total, en additionnant ces deux proportions, on peut estimer que 40 % des patients résistants à l'AUDC vont avoir soit une intolérance soit une réponse biologique considérée comme insuffisante au bésafibrate et sont donc dans un besoin thérapeutique non couvert.

Dans cette population à risque, que l'on peut estimer à environ 2000 patients en France, compte tenu des données connues et disponibles concernant OCALIVA, nous avons toute raison de penser que l'AOC comble le besoin médical.

Je passe la parole à mon collègue, le Professeur Alexandre Louvet, qui va parler de l'utilisation en pratique clinique de l'OCALIVA en France.

M. le Pr LOUVET, pour Intercept Pharma.- Bonjour à tous et toutes. J'espère que vous m'entendez. Je commence à la diapositive 11.

Je suis Alexandre Louvet, hépatologue au CHU Lille. Je vais présenter des données pratiques basées sur la cohorte OCARELIFE.

Comme vient de le dire Christophe, la proportion des patients qui répondent de manière insuffisante à l'acide ursodésoxycholique est estimée à environ 40 %. Il y a des données françaises qui subissent ce chiffre avec l'étude descriptive, DESCRIPT-2, qui vient d'être publiée. Dans ce travail français, la réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique selon les critères de Paris-2 n'a été identifiée par les médecins de l'étude que dans environ un cas sur deux. Il est important d'augmenter la communication sur la maladie et de diagnostiquer la réponse insuffisante puisqu'il y a des réponses et des solutions thérapeutiques qui existent.

La diapositive 12 montre les résultats de l'étude observationnelle OCARELIFE conduite sur les 18 mois dans les suites de la mise à disposition de l'acide obéticholique, principalement dans les centres FILFOIE (filière de santé des maladies rares du foie). Il y a les résultats d'une analyse intermédiaire sur 76 patients dont 50 ont atteint les 12 mois de traitement. Ces 12 mois de traitement correspondent au critère de jugement principal de l'étude, l'obtention des critères de Paris-2 après un an d'acide obéticholique.

L'analyse finale portera au total sur 128 patients suivis 18 mois.

D'emblée, il faut souligner que 15 patients ont dû arrêter le traitement, en majorité pour prurit, 13 cas sur 15. Ils ne figurent pas dans l'analyse per protocole.

Concernant les caractéristiques des patients de la cohorte, j'ai fait figurer ici, bien que l'on ne puisse pas faire de comparaison directe à la population dans l'essai POISE dans le bras 5 puis 10 mg par jour. Vous constatez que dans la cohorte OCARELIFE, la population de patients inclus avait une CBP plus sévère en termes de biologie. Vous voyez une bilirubine qui est le double de l'essai Poise. Quand nous regardons l'élastométrie, nous voyons que la fibrose était plus avancée avec une proportion importante de patients ayant une fibrose extensible.

L'intéressant dans la cohorte, c'est que plus d'un quart des patients avaient été traités par des fibrates avant le début du traitement par acide obéticholique.

La diapositive 13 vous montre le critère de jugement principal, les critères de Paris-2 au bout d'un an, et les trois variables biologiques composant ces critères de Paris. L'acide obéticholique au bout d'un an permet d'obtenir une réduction significative du taux de phosphatase alcaline, significative du taux d'ASAP et une tendance avec une valeur alpha à 0,008 pour la bilirubine totale. En combinant l'ensemble de ces critères, les critères de réponse étaient atteints chez 40 % des patients, ce qui confirme les résultats d'efficacité de l'acide obéticholique observés dans l'étude POISE dans une population française de patients ayant une CBP sévère qui avaient été exposés aux fibrates dans plus de 25 % des cas.

La tolérance est sur la diapositive 14. Vous pouvez noter, toujours en comparaison avec le bras 5 et 10 mg par jour de l'étude POISE, que la tolérance était proche de l'essai randomisé. Il n'y a pas eu de nouvel événement indésirable inattendu.

Concernant le prurit, il est observé et déclaré de manière moins fréquente que dans POISE, possiblement en raison d'une sous déclaration de cet effet indésirable chez les patients. Au total, dans la cohorte OCARELIFE, chez les 76 patients en intention de traiter, il était observé chez 23 patients, ce qui inclut les 13 patients qui ont dû arrêter le traitement de manière prématurée.

En pratique quotidienne, pour certains patients qui doivent arrêter le traitement assez vite parce qu'ils ne tolèrent pas l'acide obéticholique même en diminuant la dose, même en espaçant les prises avec des prises qui ne sont pas quotidiennes, les progrès effectués ces dernières années dans la prise en charge du prurit, l'accompagnement du patient, l'explication du traitement permettent de poursuivre l'acide obéticholique chez une majorité de patients même en cas de démangeaison.

La diapositive 15 est ma diapositive de conclusion. Dans la cohorte OCARELIFE, l'acide obéticholique en dehors du contexte d'un essai clinique montre une efficacité comparable à celle de l'étude POISE dans une population de patients ayant une CBP plus sévère. Au total, l'acide obéticholique a un mécanisme d'action original différent de l'acide ursodésoxycholique, différent des fibrates, et il a également un profil de tolérance différent des fibrates.

On peut formuler la conclusion que chez les patients répondant insuffisamment à l'acide ursodésoxycholique, l'acide obéticholique est une option indispensable, en particulier chez ceux qui répondent de manière insuffisante aux fibrates et donc dans une situation pour laquelle il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique.

Merci. Je passe la parole à M. Boyer pour la conclusion.

M. BOYER (Intercept Pharma). - Merci. Comme vous l'avez entendu de deux experts de la cholangite biliaire primitive, il y a un besoin non couvert chez un certain nombre de patients. Notre demande pour répondre à un besoin médical non couvert chez les patients souffrant de CBP insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC et également insuffisants répondeurs ou intolérants à l'association avec le bézafibrate et de sécuriser l'accès à cette population sans autre alternative thérapeutique, nous sollicitons une ASMR mineure, niveau IV, chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive en association à l'AUDC lorsque les alternatives thérapeutiques ont été insuffisamment efficaces ou mal tolérées.

Nous proposons une réduction de la population cible initiale de 7000 à 2000 patients, comme l'a dit le Docteur Christophe Corpechot.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Je cède la parole à Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS. - Bonjour Christophe et M. Louvet. Je voudrais noter que contrairement à ce qui était initialement prévu, vous considérez que le bézafibrate est un comparateur cliniquement pertinent. Cela va changer la discussion par rapport à ce qui était précédemment.

Je voudrais demander à Christophe quelle stratégie est utilisée dans les centres de référence chez un patient avec une cholangite primaire primitive. Quels sont les médicaments ? Dans quel ordre est-ce qu'on les utilise ? Deuxièmement, dans la mesure où le bézafibrate que tu connais bien est un comparateur cliniquement pertinent, pourquoi chez les patients en échec d'AUDC, il n'y a pas eu d'étude pour comparer l'efficacité de l'un par rapport à l'autre, ce qui aurait permis de montrer une réelle efficacité de l'AOC ?

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Merci pour ces questions. Pour la première, je vais répondre par rapport à l'activité d'un centre de référence, qui est un centre tertiaire, qui n'est peut-être pas la représentation du paysage réel de la prescription d'OCALIVA.

Dans mon centre, historiquement, eu égard au développement du bézafibrate dans l'essai thérapeutique, nous avons l'habitude de commencer par traiter les patients en échec de l'AUDC ou en réponse incomplète à l'AUDC par le bézafibrate. À quelques exceptions près, s'ils ont déjà des douleurs musculaires, une insuffisance rénale, cela reste mineur, mais sinon, nous commençons par ce traitement.

Dans notre pratique personnelle à Saint-Antoine, nous ne préconisons l'utilisation de l'OCALIVA que lorsqu'on considère que la réponse au bézafibrate n'est pas suffisante ou si les patients n'ont pas été capables de tolérer le bézafibrate. C'est un fait qui n'est pas exceptionnel non plus.

Sur la deuxième question, il y a un fait historique. Quand nous avons commencé l'étude en 2012, il n'y avait pas accès à OCALIVA. Le PHRO était accepté, le design avait été fait. Une étude face to face serait intéressante, mais je ne suis pas convaincu qu'elle puisse se faire désormais.

Intercept a acquis également le bézafibrate. Il compte faire une étude avec le bézafibrate, surtout en association des deux molécules. À l'époque, il n'était pas possible de faire l'étude.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je comprends l'association, puisque cela va probablement éviter la transplantation à plus de patients qu'avant, donc cela me paraît intéressant, mais pour montrer une vraie amélioration du Service Médical Rendu par rapport au bézafibrate, nous restons à l'état de supposition pour le moment.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- C'est aussi pourquoi nous proposons de repositionner la place de l'OCALIVA dans la stratégie de prise en charge des patients. Beaucoup de gens commencent par l'OCALIVA, puis passent au bézafibrate quand ils ont une réponse incomplète. Nous avons fait une étude récente sur la trithérapie. C'est la logique. Quelle que soit la fréquence, bézafibrate en première intention ou OCALIVA en première intention, nous avons avec les trithérapies chez ces patients des effets significatifs et la normalisation des phosphatases alcalines.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un autre problème. Situer l'OCALIVA par rapport au bézafibrate reste une question.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Oui, tout à fait. Je n'ai pas d'élément et de réponse scientifique à apporter.

M. Le D^r BINARD.- J'ai une question. Vous dites que le prurit est assez fréquent. Vous faites des adaptations de dose. Mais quelle est la réponse biologique avec l'adaptation de dose ? Ce n'est plus comparable à ce que l'on peut donner dans l'étude. Dans votre expérience, vous retrouviez une moindre efficacité biologique du fait des adaptations ou pas ?

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Alexandre, tu veux donner ton expérience ?

M. le P^r LOUVET, pour Intercept Pharma.- Volontiers. Ce n'est pas des dizaines de patients, mais je n'ai pas l'impression que d'éventuelles adaptations ou réductions de doses se traduisent par une moins bonne réponse biochimique. Ce qui est intéressant quand on regarde l'essai POISE et les données de pratique quotidienne, c'est que finalement un certain nombre des malades qui se grattent de manière acceptable ont une réponse sous acide obéticholique ont une réponse biochimique sur les phosphatases alcalines assez importantes. C'est paradoxal quand on est hépatologue, car on nous a toujours dit que c'était la cholestase plus importante qui entraînait le prurit, mais nous voyons de réponses un peu dissociées : des patients qui se grattent de manière acceptable et que l'on arrive à gérer avec des traitements symptomatiques et un bilan biologique qui s'améliore.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- C'est exactement mon expérience personnelle, mais cela n'a pas de valeur statistique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons déjà cette expérience avec l'AUDC.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Oui. C'est vrai.

M. le D^r BLONDON.- Je me pose la question à propos des critères d'évaluation biologique de ces traitements, notamment dans quelle mesure nous pouvons étendre les critères de substitution, de Paris, UK, BBC ou GLOBE, qui sont finalement des critères de réponse à l'AUDC. Dans quelle mesure est-ce que l'on peut considérer que ce sont de bons critères de substitution pour la survie sans transplantation pour d'autres médicaments, acide obéticholique ou bézafibrate ? Je voulais votre opinion, d'autant que nous sommes encore dans l'attente des résultats cliniques des études en cours.

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- C'est une remarque pertinente. Il n'y a pas de définition établie de ce que serait une bonne réponse thérapeutique au bézafibrate ou à l'OCALIVA, en l'occurrence. Pour autant, comme j'ai essayé de vous le montrer, toutes ces molécules agissent en faisant baisser la cholestase. Maintenant on sait qu'il y a une relation linéaire entre l'amélioration de la cholestase et le pronostic de la maladie.

Je n'ai pas d'élément de démonstration à vous proposer, mais je pense qu'effectivement, quel que soit l'agent anticholestatique utilisé, ces critères sont pertinents. D'ailleurs, les données obtenues montrent que plus nous normalisons les tests hépatiques, mieux c'est. La réponse

idéale, c'est la normalisation complète des tests biologiques hépatiques. C'est la réponse idéale. Après, une réponse correcte de Paris 2 me paraît un objectif satisfaisant, je n'obtiens pas la normalisation.

M^{me} le D^r DEGOS.- À l'appui de cela, est-ce que tu peux donner l'expérience du nombre de transplantations pour CBP il y a 20 ans et maintenant ?

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Nous pouvons faire l'inférence que l'AUDC est à l'origine de la fonte du nombre de transplantations en absolu et en pourcentage, en esquivant l'hypothèse que la maladie a changé dans son épidémiologie. Dans les années 80, c'était une indication reine. Une des raisons, c'était que c'était une maladie pionnière pour la transplantation. Il y avait 40 ou 50 transplantations par an, et il y en a actuellement une dizaine.

Cela a nettement diminué. À l'échelle de l'Europe, c'est le cas. Ceci dit, en Europe, il y a 200 transplantations par an depuis 20 ans. Il y a une stagnation, un effet de saturation et donc des progrès encore à faire.

M. le P^r LOUVET, pour Intercept Pharma.- Nous pouvons ajouter que nous avons beaucoup d'exemples en hépatologie où nous arrivons à lier l'amélioration d'un certain nombre de paramètres du bilan hépatique avec des événements cliniques positifs. Je sors volontairement de la CBP. En termes de « concept », vous prenez l'hépatite alcoolique, maladie qui n'a rien à voir avec la CBP, quel que soit le traitement proposé, si vous diminuez la bilirubine, vous améliorez les chances de survie et de décompensation. C'est valable avec le traitement de référence, avec la corticothérapie mais aussi avec les autres traitements. Ce sont des démonstrations indirectes. On peut dire qu'avec plein de traitement dans des maladies du foie, quand nous arrivons à obtenir une réponse biochimique, nous avons une amélioration sur le critère de jugement.

M. le D^r BLONDON.- Nous avons cité le contre-exemple de la cholangite sclérosante primitive lors de nos discussions sur ce point.

Dans l'étude POISE, les patients inclus n'étaient pas graves. La médiane de bilirubine était à 11 μ mol si mes souvenirs sont exacts. Que pensez-vous de l'utilisation potentielle de l'acide obéticholique chez les patients à un stade plus avancé de la maladie, notamment des patients hyper-bilirubinémiques, au regard des quelques signaux de toxicité et d'insuffisance hépatique que nous avons eus dans la surveillance du médicament ?

M. le D^r CORPECHOT, pour Intercept Pharma.- Il y a des signaux émis sur la possibilité d'aggravation d'insuffisance hépatique chez les patients très avancés à dose non adaptée, notamment chez les patients décompensés. Je ne suis pas convaincu d'une place pour l'acide obéticholique ni pour beaucoup d'autres médicaments à ce stade de la maladie. En revanche, chez les patients non décompensés avec insuffisance hépatique Child B ou C, il faut adapter les posologies. C'est un acide biliaire. Il n'existe pas dans la nature. Son métabolisme est probablement particulier. Quand il y a une insuffisance hépatique, la capacité hépatocytaire est réduite et il faut vraiment faire attention. Prudence avec l'acide obéticholique comme avec tous

les autres médicaments. Cela a été évoqué avec le bézafibrate, puisqu'il était décrit des augmentations de la bilirubine chez les patients cirrhotiques avancés. Le bézafibrate a une toxicité hépatique connue, plutôt de type immunoallergique. Il faut faire attention au départ. Il faut vraiment vérifier que rien ne bouge à l'instauration du traitement. C'est une règle globale pour tout médicament chez les patients cirrhotiques.

M. le P^r LOUVET, pour Intercept Pharma.- J'ai la même expérience pratique. Je ne l'utilise pas dans la cirrhose décompensée pour les raisons que vous avez évoquées. Il y a un point assez pratique dans la vie de tous les jours. On se rend compte avec l'acide obéticholique, le bézafibrate et un peu avec l'acide ursodésoxycholique mais un peu moins, que l'effet biochimique est obtenu relativement vite. Au bout des deux à trois premiers mois nous avons une idée assez précise de la possibilité de réponse ultérieure. Christophe a montré les courbes d'évolution des phosphatases alcalines. S'il n'y a rien au bout de trois mois le médicament est arrêté. Si nous avons des doutes sur la possibilité de la tolérance de l'acide obéticholique chez quelqu'un avec cirrhose compensée et chez qui, au bout de trois mois nous n'avons pas d'effet biochimique attendu, il faut l'interrompre. Même chose pour le bézafibrate.

La possibilité de pouvoir assez vite taper fort permet chez les patients plus avancés, comme montré dans la cohorte OCARELIFE... Taper fort, cela veut dire chez ces patients sur la brèche, essayer d'éviter la progression vers la cirrhose décompensée puisque là nous n'avons pas d'autres solutions thérapeutiques que la transplantation hépatique qui reste bien que moins fréquente un problème de la vie de tous les jours de la plupart des hépatologues français.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces questions précises. Vous avez apporté beaucoup de renseignements sur la notion de comparateur, la stratégie, la valeur des critères biologiques. Merci beaucoup. Nous allons délibérer maintenant.

(Les représentants de Intercept quittent la séance.)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- C'est bon.

M^{me} le D^r DEGOS.- Premièrement, ils ont lâché sur le comparateur cliniquement pertinent, sujet de discussion au bureau. De ce côté, nous avons déjà une première chose.

Par ailleurs, ce médicament apporte probablement quelque chose, mais il est mal situé par rapport à ce comparateur, le bézafibrate.

Je pense que nous n'avons pas d'argument pour donner un ASMR IV dans ces conditions, même si comme il l'a dit et c'est la réalité, mais sans avoir la preuve, cela permet de rattraper quelques patients qui ne répondent pas au bézafibrate et ne peuvent pas le tolérer.

M. le P^r CLANET.- S'ils le situent en dernière ligne, il n'y a plus de comparateur. Ils le mettent après le bézafibrate. Par conséquent, à ce niveau, c'est un médicament qui est de dernière ligne. Je pense que c'est là où ils vont dire qu'il n'y a pas de comparateur.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était ambigu. Au début, ils avaient l'air de dire que le bézafibrate, ils le donnaient en dernière ligne. Puis ils ont parlé de bézafibrate comme comparateur. Leur stratégie n'est pas très précise dans mon esprit.

M^{me} le D^r DEGOS.- La stratégie d'utiliser en troisième ligne de Christophe Corpechot, ce qui est raisonnable puisque c'est un problème de prix, n'est pas utilisée ailleurs. Ils ont dit qu'il y a aussi des centres où on donne OCALIVA d'emblée, juste après AUDC. Cela a été dit par M. Boyer. Ils ont accepté le bézafibrate comme comparateur.

Je pense que la stratégie n'est pas clairement établie, d'autant qu'il y a actuellement une étude en mettant les trois d'emblée. La stratégie thérapeutique, c'est comme dans les anticancéreux, il faudra situer l'un par rapport à l'autre et ce n'est pas fait.

M. le D^r BLONDON.- La balance bénéfice/risque ne paraît pas bien établie pour ce médicament. Dès que nous sortons des patients peu graves, qui sont ceux mis dans l'étude clinique initiale, nous ne savons pas ce que nous faisons. Il y a des études cliniques en cours dont les résultats arriveront prochainement, notamment chez les patients les plus graves, les cirrhoses. Je pense qu'il est sans doute utile d'attendre les résultats des études cliniques sur des critères lourds, des critères durs et des critères non pas de substitution dont on ne connaît pas la valeur exacte dans ce cas précis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils accepteraient peut-être de nuancer, mais je trouve que pour le moment, la stratégie n'est pas claire dans le management des patients. Les cirrhoses biliaires primitives ne sont généralement pas dans les mains de non spécialistes. De ce côté, je n'ai pas peur.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas un problème d'inquiétude mais de définition de stratégie. Eux-mêmes disaient qu'il fallait frapper fort. On ne demandait pas s'ils ne donnaient pas de trithérapie d'emblée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Christophe Corpechot a dit qu'il y avait une étude en cours avec une trithérapie. Je pense que ce n'est pas d'emblée mais en add-on, dès que l'on résiste. 80 % des patients sont bons répondeurs à l'acide ursodésoxycholique et cela a révolutionné le pronostic de la cirrhose biliaire primitive. Il reste cette fraction de patients insuffisamment répondeurs ou non-répondeurs sur lesquels il faut travailler. C'est sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Incontestablement, le médicament apporte quelque chose. C'est un problème intéressant, mais nous avons l'impression que leur opinion sur la stratégie n'est pas tout à fait fixe. C'est gênant pour évaluer un médicament, non ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour le situer par rapport à son comparateur cliniquement pertinent.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons pas. Nous avons du mal.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce qu'ils ont présenté ne permet pas de définir la frange de patients pour qui il y a un vrai plus par rapport à l'association AUDC/bézafibrate.

M. le D^r KOUZAN.- Leur demande est de passer de SMR important à mineur et de restreindre la population. J'aimerais comprendre quel est le substratum des datas pour accéder à la demande.

M. LE PRÉSIDENT.- La demande est de passer de V à IV.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, c'est ça.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est : besoin médical non couvert, sécuriser l'accès à cette population sans alternative thérapeutique. Je pense que c'est parce qu'ils n'ont pas réussi à négocier avec le CEPS, puisqu'ils avaient déjà un SMR suffisant. C'est pourquoi ils veulent un IV.

M. LE PRÉSIDENT.- En insistant sur le rôle important dans leur esprit de bézafibrate dans la stratégie thérapeutique actuellement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme il l'a dit, le bézafibrate a été racheté par le même laboratoire.

M. le D^r BLONDON.- Ils restreignent la proposition de remboursement à la troisième ligne, c'est-à-dire une population résistante à la fois à l'AUDC et au bézafibrate sur des critères biologiques. Ce n'est pas la population étudiée dans POISE. On manque de datas solides pour dire s'il y a un bénéfice supplémentaire dans cette sous-population.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont probablement bien défini leur population cible, mais ils n'ont pas la preuve que cela marche dans cette population cible.

M. le D^r BLONDON.- Absolument.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Aucun patient n'avait un antécédent de traitement par le bézafibrate.

M. le D^r BLONDON.- Tout à fait.

M. le P^r GUILLOT.- C'est bizarre. Ils restreignent l'indication sans apporter aucun élément de preuve de l'intérêt dans la restriction de l'indication et ils veulent qu'on valorise. Cela me paraît contre nature comme proposition.

M. LE PRÉSIDENT.- En tout cas, pas basé sur des résultats et des critères.

M. le P^r GUILLOT.- S'ils avaient des éléments fiables en disant qu'en troisième ligne, il y a un avantage, tout le monde serait d'accord. Là, c'est restreint.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont changé leur stratégie par rapport au début. Les premières revendications étaient beaucoup plus inacceptables. Ils ont accepté le bézafibrate qui n'était pas la première revendication, et ils se sont rendu compte que dans ces conditions, il faudrait le positionner en troisième position, mais ils n'ont pas les éléments pour cela.

M. LE PRÉSIDENT.- En théorie, il faut deux votes, un pour le bézafibrate comme comparateur et un pour passer de IV à V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce nécessaire de voter sur bézafibrate ou n'est-ce plus la peine ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans la mesure où ils ont reconnu le bézafibrate comme comparateur, ce n'est plus nécessaire de revoter sur ce point. C'est conforme à notre avis. Ils ont reconnu ce qui était dans l'avis. Ils ne le contestent plus. Je pense que nous pouvons passer au vote de l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi aussi.

Nous passons au vote. Actuellement, l'ASMR est V et le laboratoire demande un ASMR IV.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR V : 20 voix — unanimité.

Merci. La rédaction du projet d'avis est un peu compliquée, mais cela va aller compte tenu de ce que nous avons entendu. Il faudra modifier, mais l'exposé était clair sur les éléments apportés et l'incertitude qui persiste.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudra insister dans la rédaction sur le fait qu'il est accessible au remboursement et le mettre en gras.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a la synthèse d'avis. Dans le premier document, il y a « avis favorable au remboursement ». Nous pourrions le surligner.

Le vote a été annoncé globalement ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est maintien de l'ASMR V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous adoptons ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous adoptons l'avis, sachant que le mode de rédaction sera prudent quand ce qui a été modifié de la part du laboratoire et des incertitudes qui persistent en termes de stratégie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut relire avant d'adopter.

M. LE PRÉSIDENT.- Si tu peux le faire avec Hugues.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est plus prudent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le passons le 27.

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