



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen – Inscription IQIRVO 80 mg (Cholangite biliaire primitive) (élafibranor) (CT-21116) / Examen Post-AMM - Première demande – IQIRVO 80 mg (élafibranor) (CT AP-430) - IPSEN PHARMA

Un chef de projet pour la HAS.- Ont été évalués, dans un sous-groupe de patients, ceux qui avaient un prurit à l'entrée. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur ce critère clinique, ce qui a interrompu ensuite les analyses pour les autres critères qui sont donc tous exploratoires. Même si on a l'impression qu'il y a des effets sur la qualité de vie, tout est exploratoire également.

Concernant la tolérance, il s'agit principalement des effets indésirables d'ordre digestif, des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et des vomissements. Ces effets ont été considérés comme non graves, légers ou modérés. Ils survenaient plutôt en début de traitement et ont eu tendance à s'amender en quelques jours ou semaines, sans qu'il n'y ait besoin de modifier la dose ou d'autres interventions. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement était une augmentation des CPK sanguines.

Un point intéressant dans le cadre de votre discussion pour l'accès précoce, en plus de ces données aujourd'hui disponibles, une étude est à venir, une seconde étude contrôlée, randomisée, de phase III, prospective, également contre placebo, avec un critère composite encore, mais d'événement clinique dans la population de l'AMM, l'objectif étant de confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament qui a été observé dans l'étude pivot ELATIVE. Le laboratoire a précisé que des mesures spécifiques avaient été prises pour favoriser les inclusions et le maintien des patients dans l'étude, donc d'assurer la faisabilité de cette étude dans des délais acceptables.

L'étude prévoit d'inclure 275 patients à un stade plus avancé que ceux qui ont été inclus dans l'étude pivot initiale, avec des patients atteints de cirrhose. Concernant la disponibilité des résultats, des analyses intermédiaires sont prévues après le recrutement de la moitié, puis des trois quarts de l'effectif total, et une analyse finale après la survenue de 67 événements cliniques. La fin de l'étude est annoncée pour mai 2029. À noter, dans le plan de développement clinique, une étude de phase II, contrôlée, randomisée en double aveugle en groupe parallèle, a testé deux doses, 80 et 120 mg par jour. C'est la dose la plus faible qui a été retenue. Il n'y a pas d'intérêt à augmenter la dose.

Concernant les points de discussion, à la présentation de ces données, élafibranor est plus efficace qu'un placebo sur un critère composite, mais intermédiaire, un critère biochimique en association à l'acide ursodésoxycholique. En monothérapie, seulement 5 % des patients ont été concernés par l'étude. Il n'y a pas d'effet établi sur le prurit, ni sur la fatigue et la qualité de vie. On peut discuter du choix du placebo en deuxième ligne avec la question de la place du bézafibrate actuellement recommandé et prescrit.

Concernant les critères de jugement, la normalisation des phosphatases alcalines est un critère intéressant, mais il n'a été observé que dans un sous-groupe de patients. Par ailleurs, concernant la bilirubine totale, un critère intéressant, n'était pas interprétable, les patients

ayant une bilirubine normale à l'inclusion.

Le profil de tolérance n'est pas trop préoccupant, c'est un point intéressant. C'est une AMM conditionnelle, avec une seconde étude contrôlée randomisée de phase III devant évaluer le bénéfice clinique du traitement et mieux cerner le profil de tolérance de l'élafrabranor. C'est un plan de développement ambitieux dans une maladie assez rare.

Pour ma part, la présentation est terminée.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'association, je ne sais pas qui la présente.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- C'est ALBI, Association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires. Elle est agréée. Ils ont classé l'impact de la maladie sur les patients par ordre. Donc, l'impact le plus important est la fatigue intellectuelle et physique. Ensuite, à égalité, on trouve l'impact psychologique, la vie professionnelle et la capacité de travailler, l'activité à la vie quotidienne. En troisième, viennent la vie sociale, les douleurs, la vie sexuelle et affective, la mobilité, les déplacements et les aspects financiers.

Sur les aidants, on trouve toujours par ordre l'impact psychologique à égalité avec l'activité de la vie quotidienne, puis la vie professionnelle et la capacité à travailler, la vie sociale, la vie sexuelle, la vie affective et les aspects financiers.

Les traitements actuellement disponibles :

- Les traitements de première ligne et l'acide ursodésoxycholique, ce traitement est efficace pour stabiliser la maladie dans la majorité des cas. Néanmoins, environ un tiers des personnes ont une réponse insuffisante à ce traitement et ne le tolèrent pas.
- Le traitement de seconde ligne ou de substitution en cas d'intolérance à l'AUDC sont les fibrates. Ce traitement ne dispose pas d'AMM, mais s'appuie sur une pratique clinique ancienne et des essais thérapeutiques académiques plus récents.
- Un autre traitement proposé depuis 2016, comme seconde ligne, est l'acide obéticholique, sa prescription en France a été très peu suivie. Le retrait de son AMM provisoire en 2024 a perturbé la confiance des patients. Très rarement, le patient peut recevoir le budésoude.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ? AUDC et fibrates ont fait leurs preuves comme traitement palliatif de la CBP. Néanmoins, certains malades restent intolérants ou non répondants.

Les inconvénients du traitement, selon nos enquêtes, l'AUDC est pris par 95 % des personnes, 83 jugent son effet bénéfique contre 2 % négatif et 15 % restent sans avis. Ce médicament présente quelques effets indésirables essentiellement digestifs. Le changement de marque commerciale peut parfois les résoudre. Cependant, une minorité de patients, moins de 5 %,

ne le supportent pas et doivent recourir à une autre solution. Les fibrates, environ un patient sur cinq prend des fibrates combinés aux AUDC et les trois quarts d'entre eux jugent son effet bénéfique, les autres n'ont pas d'avis. Ce médicament présente quelques effets indésirables parfois jugés importants. Certains patients, 20 % ne le supportent pas et doivent recourir à une autre solution.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous les besoins ? En premier lieu, les traitements existants ne sont pas curatifs. Au mieux, ils stabilisent la maladie. Il existe une intolérance rare à l'AUDC et possible aux fibrates. Les effets indésirables des fibrates sont parfois jugés importants par les personnes traitées. La combinaison AUDC/fibrates est parfois insuffisante pour stabiliser la maladie.

Sur le médicament évalué, le libellé de l'indication demandée par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Il n'y a pas de commentaire à faire sur l'indication. En revanche, il sera intéressant d'affiner la mesure de l'effet du médicament selon la sous-population concernée par la maladie, homme femme, maladie précoce, tardive, maladie récurrente, voire avancée, fibrose, cirrhose.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport au traitement actuel ? Ils attendent la guérison et pas seulement la stabilisation de la maladie, à défaut la régression de la fibrose, un bénéfice contre la fatigue, de loin la première difficulté pour ce genre de maladie, un bénéfice pour les autres problèmes associés pour les patients à la maladie, douleur abdominale et divers troubles digestifs, douleur articulaire, un bénéfice pour les malades souffrant de prurit. Il ne s'agit d'une majorité des cas, mais sa survenue peut-être réellement invalidante. Les effets secondaires sont moindres que pour les fibrates. C'est une solution à offrir pour les personnes intolérantes aux fibrates et non stabilisées sous traitement AUDC/fibrates. La prescription est facilitée par rapport aux fibrates qui ne disposent pas d'AMM et la sécurité d'approvisionnement du médicament.

Pour l'accès précoce, quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante ou grave ? Même si la maladie est réputée d'évolution lente, elle manifeste parfois des accélérations fatales. Quand la maladie n'est pas stabilisée par un traitement, le patient développe une cirrhose, puis une insuffisance hépatique pouvant conduire à la greffe du foie ou au décès. Même quand la maladie semble stabilisée, le prurit et la fatigue associée peuvent être réellement invalidants.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ? Les fibrates ne disposent pas d'AMM dans cette indication. Aussi, les praticiens manifestent une certaine retenue à son encontre, notamment hors CHU, réseaux d'expertise Filfoie. Les fibrates ne permettent pas toujours la stabilisation de la maladie, un traitement de seconde ligne alternative est donc nécessaire. Il existe des intolérances et des contre-indications aux fibrates.

Quels sont les arguments principaux qui vous permettraient de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport au traitement actuel ? Ce n'est pas un argument scientifique, mais un espoir. Ce nouveau traitement a été conçu d'emblée pour soigner les

maladies hépatiques, ce qui n'est pas le cas des fibrates prescrits dans le cadre d'un repositionnement. On peut s'attendre à ce que ce nouveau traitement soit mieux ajusté aux besoins de cette maladie et des personnes qui en sont touchées.

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent les données ? Le recueil à domicile par les personnes malades est le plus approprié.

J'en ai terminé sur cette contribution. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Ariane.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Quelques mots brefs sur la cholangite biliaire primitive. C'est une maladie rare qui affecte principalement les femmes. Plus de 90 % des cas sont âgés de 40 à 60 ans, avec une prévalence de 10 à 40 % pour 100 000 habitants et une incidence annuelle de 1 à 2 % pour 100 000 habitants. C'est une maladie d'évolution lente, ce sera un des principaux points dans la discussion, sévère puisque sans traitement, la survie hors transplantation hépatique est inférieure à dix ans. Les complications sont celles de la cirrhose. Comme cela a été rappelé par l'association de patients, le point est aussi extrêmement invalidante et la fatigue prégnante, ce qui affecte de façon très importante la vie quotidienne.

La prise en charge est bien codifiée et elle est homogène dans les recommandations de toutes les sociétés savantes. Vous avez ici l'algorithme de prise en charge du PNDS publié en 2021. Le traitement de première ligne, c'est l'acide ursodésycolique qui diminue la toxicité des selles biliaires qui s'accumulent du fait des lésions inflammatoires des canaux biliaires. Ce traitement est très bien toléré avec un taux d'intolérance inférieur à 5 %. La réponse, j'y reviens dans un instant parce que c'est le deuxième point important de discussion, est appréciée à 12 mois par différents critères biochimiques. En cas d'intolérance, le traitement de deuxième ligne est un traitement en add-on parce qu'il a été bien démontré que même les patients qui ont une réponse insuffisante à l'AUDC conservent un bénéfice de ce traitement. En deuxième ligne, aujourd'hui, il n'y a donc que les fibrates, au premier rang desquels le bézafibrate.

Un mot sur l'acide obéticholique. L'acide obéticholique a été examiné à deux reprises par la CT en 2017 et 2020. Il lui avait été octroyé un SMR important et une ASMR V sur la base d'une étude de phase III dont les critères de jugement étaient intermédiaires biochimiques. La molécule avait pour principal effet un prurit et l'étude confirmatoire de phase III COBALT qui reposait sur des critères de jugement clinique, a été négative. Je voudrais insister sur un point. Cette étude a été négative, mais en réalité, elle n'a pas pu aller à son terme parce qu'à partir du moment où le médicament était disponible, ils ne sont pas arrivés à inclure le nombre de patients prévus. Surtout, il y a eu énormément de sorties d'études qui étaient principalement des patients non répondeurs au produit. C'était visible sur le taux de phosphatase alcaline, ils sont donc sortis de l'étude. C'est un des principaux problèmes que l'on rencontre dans les essais confirmatoires pour la CBP.

La deuxième molécule disponible, c'est le bézafibrate. Le bézafibrate est un agoniste PPAR, donc le même mécanisme d'action que l'élafrabanor qui nous intéresse aujourd'hui. L'évaluation de cette molécule a été faite dans un essai de phase III à nouveau sur un critère

biochimique intermédiaire et l'efficacité sur des critères de jugement clinique a été évaluée dans une étude en vie réelle, dans une cohorte japonaise de plus de 2 000 patients qui avaient été suivis pendant une durée de huit ans et dans laquelle l'analyse rétrospective de cette cohorte montre un bénéfice de survie.

Je voudrais aussi souligner que pour la démonstration de l'efficacité du traitement de première ligne, c'est-à-dire de l'AFDC, la démonstration de l'efficacité sur des critères de jugement clinique, c'est-à-dire sur la survie des patients, a été faite dans une cohorte de 3 900 patients, multicentrique internationale et pas dans des essais cliniques. J'en ai terminé avec la prise en charge.

Un mot pour rappeler que les critères de jugement sont des critères de jugement généralement après 12 mois de traitement, des critères biochimiques intermédiaires qui reposent essentiellement sur les paramètres de cholestases, c'est-à-dire des phosphatases alcalines et la bilirubine, il y en a un certain nombre. Je voudrais insister, comme cela a déjà été dit, sur le critère le plus astringent aujourd'hui, notamment pour les formes avancées, à savoir la normalisation stricte des phosphatases alcalines.

L'essai ELATIVE, vous rappeler le critère de jugement principal qui est la diminution de 15 % des phosphatases alcalines à un seuil inférieur à 1,67 N et une bilirubine normale au 12e mois de traitement. Le critère plus astringent de normalisation des phosphatases alcalines est un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Le point est évalué à un an et à six mois. Ce dernier critère a été ajouté par amendement au protocole six mois avant le gel de la base de données, ce qui est toujours un petit souci.

La population est représentative des patients suivis en France. 40 % des patients avaient des phosphatases alcalines à l'inclusion supérieures à trois fois la limite. C'était un critère de stratification et c'est indicatif d'une forme à risque de progression. La très grande majorité des patients a été sous AUDC, puisque c'est un traitement combiné. 40 % des patients avaient un prurit considéré comme modéré à sévère. C'est dans ce sous-groupe de patients qu'a été évaluée l'efficacité du traitement sur le prurit. 30 à 35 % avaient une fibrose avancée ou une cirrhose, évaluée par une biopsie hépatique qui n'était pas obligatoire pour l'inclusion ou par élastométrie du foie. Je voudrais rappeler que la fibrose avancée est un facteur prédictif de progression de la maladie important. Il y avait un sous-groupe de patients relativement important ayant une fibrose avancée.

Le slide suivant rappelle les résultats en termes d'efficacité avec un critère de jugement principal qui est atteint avec une différence de risque entre les deux groupes de 47 %, puisque la réponse sur la cholestase a été obtenue dans 55 % des cas dans le groupe expérimental et 2 % dans le groupe placebo. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé n°1, la normalisation des phosphatases alcalines, a été atteint avec une différence dans les deux groupes de près de 15 %. Il n'y a pas eu de différence sur les critères secondaires hiérarchisés, le prurit. La tolérance est acceptable.

Quels sont les principaux éléments de discussion ?

Le premier point de discussion, c'est la question du critère de jugement composite

intermédiaire. C'est un critère accepté par l'agence européenne du médicament qui a publié un papier de réflexion sur les critères de jugement dans cette maladie d'évolution lente où il est difficile de construire des essais de phase III sur des critères cliniques. C'est un critère acceptable, mais ce n'est pas le plus astringent. Le plus astringent, c'est la normalisation des phosphatases alcalines. Vous avez noté que l'effet est modéré, 15 %. En comparaison, dans l'étude de phase III sur le bézafibrate, le taux de réponse sur les phosphatases alcalines était de 30 %.

Le deuxième élément, il n'y a pas d'effet sur le prurit alors que le bézafibrate a fait la preuve de son efficacité sur le prurit et est actuellement le traitement recommandé en première intention dans le traitement du prurit associé à la CBP.

La deuxième chose pour poursuivre sur ce point des critères des jugements, il y a une étude confirmatoire sur des critères durs qui a débuté il y a quelques mois et qui va inclure des patients plus graves. Les résultats seront disponibles dans cinq ans. Je me pose la question de la faisabilité dans cette étude puisqu'on a eu un problème similaire pour l'étude confirmatoire de phase III qui a été réalisée et qui avait été demandée pour OCA-LIVA qui avait également une AMM conditionnelle. Ce sont des études difficiles à faire, c'est reconnu par l'EMA. C'est un vrai sujet de réflexion pour les hépatologues. Je reviens sur le fait que, bien souvent, l'efficacité sur les critères durs, comme la morbi-mortalité, n'est obtenue que dans les études en vie réelle.

Sinon, c'est une étude bien construite avec un critère pertinent dans un domaine où le besoin médical est clairement insuffisamment couvert puisque le bézafibrate n'a pas l'AMM, même s'il est disponible en soins courants. La tolérance est bonne, contrairement à OCA-LIVA qui posait des problèmes de prurit et dont l'AMM a été abrogé en raison d'une intolérance chez les patients ayant une cirrhose.

On pourrait proposer de discuter un SMR modéré à important, sachant que OCA-LIVA avait eu un SMR important. Par souci d'équité, la décision sur l'élafibranor pourrait être alignée avec une ASMR V dans l'attente de données supplémentaires sur les critères de jugement clinique qui devraient être apportés, nous l'espérons, par l'étude ELFIDENCE.

M. le P^r COCHAT, Président. - Et pour l'accès précoce ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT. - C'est moi qui vais en parler, on s'est partagé la tâche. Bonjour à tous. Je voulais vous dire qu'on avait fait nos rapports totalement indépendamment, Ariane et moi, et une fois encore, ils sont complètement superposables.

M. le P^r COCHAT, Président. - C'est rassurant.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT. - Le débat peut parfois être riche. En l'occurrence, c'est totalement superposable. Le seul petit point sur le droit commun, j'y reviens, c'est l'appréciation du SMR. On est partagé entre un SMR modéré sur les résultats qui ont été donnés et important. Ce qui ferait plutôt pencher pour l'important, c'est le fait qu'on est face à une maladie grave, que le plan développement paraît tout à fait adapté et que dans un dossier tout à fait similaire, OCA-LIVA (acide obéticholique), il y a quelques années, on avait

accordé un SMR important. Je ne suis pas sûr qu'on soit tenu par des décisions anciennes dans des contextes qui ne sont pas forcément superposables. Comme Ariane, je suis partagé entre modéré et important pour le SMR.

Pour l'accès précoce, je vais vous dérouler les quatre critères. Pour commencer, le premier ne pose aucun problème puisque la cholangite biliaire primitive est à la fois une maladie rare, grave et invalidante, essentiellement par le prurit et l'asthénie. Le deuxième critère est l'absence de traitement approprié, ce qui est plus problématique. Le PNDS, la pratique quotidienne totalement répandue, fait que le traitement de deuxième intention en cas de réponse insuffisante à l'AUDC est le bézafibrate seul. C'est la pratique courante de tous les hépatologues, même si ce médicament n'a pas l'AMM. Théoriquement, il n'est pas remboursé dans cette indication, même s'il est remboursé dans les indications qui concernent les lipides.

Il se trouve que la demande d'accès précoce post-AMM a été restreinte par le laboratoire pour obvier ce traitement approprié. Cet accès précoce est demandé dans une situation où les traitements de seconde ligne habituels ne sont pas appropriés selon le jugement du prescripteur. Le chef de projet l'avait mis en exergue parce que c'est un critère un petit peu artificiel à mes yeux. Pourquoi ? Ce jugement du prescripteur, on le demande sur quoi il peut se fonder en l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments. Finalement, les seuls cas pour lesquels il y aurait des arguments importants pour ne pas donner du bézafibrate sont les contre-indications classiques du bézafibrate, est-à-dire l'insuffisance rénale ou une intolérance préalable, notamment musculaire, au bézafibrate s'il a été utilisé préalablement pour des indications d'ordre lipidologique. Ça reste une population probablement très restreinte. J'insiste sur le fait que ce critère me paraît quelque peu artificiel.

Le troisième critère concerne le caractère présumé innovant de ce nouveau médicament. Sur ce point, on peut considérer que le besoin est insuffisamment couvert, même s'il est partiellement couvert par le bézafibrate. On peut considérer qu'il est insuffisamment couvert, notamment si on exclut le bézafibrate de l'accès précoce. Par ailleurs, le plan de développement du médicament est satisfaisant avec notamment une étude confirmatoire clinique. Le point problématique est de savoir si ce médicament apporte un bénéfice substantiel clinique aux patients. Actuellement, ces éléments ne sont pas réunis dans la mesure où il n'y a pas de démonstration de bénéfices cliniques sur l'objectif final du traitement qui est d'améliorer la survie sans transplantation, ce qui sera démontré ou pas par l'étude confirmatoire. Nous n'avons que des données sur un critère intermédiaire qui est un critère purement biochimique. Surtout, le critère clinique important, j'allais dire capital dans cette pathologie qui est le prurit, ce médicament n'a pas fait la démonstration d'un bénéfice sur ce critère clinique. Pour ma part, je pense qu'il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice clinique substantiel à ce jour. De ce fait, je ne pense pas que le traitement puisse être présumé innovant.

Le dernier point est de savoir si ce traitement peut être différé. Le fait qu'il ne soit pas innovant fait qu'il peut être différé. Je pense aussi qu'on peut invoquer la très longue évolution de cette pathologie au regard des quelques mois que peuvent prendre les discussions réglementaires avant la mise sur le marché du médicament. Probablement, il n'y a aucune perte de chance à différer ce traitement chez les patients, d'autant que chez les patients les plus à risque d'évolution rapide, cette population n'a pas été incluse dans l'étude, donc il n'y a pas de

démonstration d'un bénéfice dans cette sous-population qui pourrait bénéficier d'un traitement mis en œuvre plus rapidement.

Vous avez compris que pour ma part, je suis plutôt contre l'accès précoce. Je parle pour elle parce qu'on en a discuté lundi, je pense qu'Ariane me rejoint sur cet avis.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Je confirme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parfait. On n'a plus beaucoup de temps. Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Une première remarque sur le SMR, je ne vois pas comment on peut mettre un SMR important sur une AMM conditionnelle. J'ai entendu aussi Ariane qui disait que la taille de l'effet sur le critère biologique qui paraît le plus pertinent, les phosphatases alcalines, est assez limitée. La question est plutôt pour le chef de projet. Rassurez-moi Patrick, l'essai confirmatoire aura bien lieu en France aussi, il ne va pas rentrer en compétition avec un éventuel accès précoce ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je pense que des patients français doivent être inclus. Clairement, s'il y a un accès précoce, les patients ne seront pas incités à rester, c'est ce qu'a expliqué Ariane tout à l'heure lors de sa présentation, et c'est ce qui s'est passé pour OCALIVA. On a de l'expérience. Si le produit est disponible, les patients ne vont pas se précipiter pour être dans le groupe placebo et ne vont pas vouloir y rester. Ce sera plus compliqué pour inclure des patients dans l'étude confirmatoire, c'est à peu près certain, effectivement.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Ça confirme bien que l'accès précoce est une raison supplémentaire pour ne pas l'accepter.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Si on l'accepte en droit commun, il sera disponible pour tous les patients alors même que l'essai sera toujours en cours.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Le problème va au-delà. C'est le problème des essais confirmatoires dans la CT ce que j'ai souligné tout à l'heure. C'est un vrai sujet de réflexion aujourd'hui chez les hépatologues de trouver des façons d'en sortir. Ça a été fait conjointement avec l'EMA.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Ariane, il faut mettre un SMRI alors ?

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Non, pas SMRI, un SMR modéré à important. On en a discuté, je n'ai pas vraiment tranché. J'ai mis, dans mon rapport, un SMR modéré pour toutes les raisons qui ont été soulignées. OCALIVA avait eu un SMR important sur des éléments qui étaient moins favorables parce qu'il y avait 30 % de patients qui aggravaient ou développaient un prurit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Si on dit que pour avoir les essais confirmatoires, il faut mettre SMRI, il n'y aura pas beaucoup de médicaments. Un essai confirmatoire, c'est toujours quand le médicament est accessible aux patients. Là, on enlève tous les médicaments

avec des AMM conditionnels et on avance comme ça. Je ne suis absolument pas d'accord de supprimer ce médicament aux patients.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Avec des AMM conditionnels, Catherine, il n'y en a pas des kilos.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais c'est pour essayer de mettre à disposition. La contribution de l'association est claire. Il y a des patients éligibles uniquement à ce médicament.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Je vais vous donner un pourcentage. Il y a 10 à 20 % d'arrêt de traitement par bézafibrate pour intolérance. Chez ces patients, il y a clairement besoin d'un traitement de deuxième ligne, d'autant qu'il a été aussi bien montré que la précocité du traitement est un des éléments du pronostic.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est juste en temps. Un seul méthodologiste, Mathieu ou Clara. Mathieu, rapidement, si tu peux.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais juste la question du comparateur. Si j'ai bien compris, dans l'essai confirmatoire en cours, le comparateur, c'est un placebo.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Oui, mais le bézafibrate n'a pas l'AMM.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- Cela pose la question par rapport à la ligne et par rapport au bézafibrate. Ce n'est pas une question qui sera tranchée par cet essai confirmatoire.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Absolument pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi on ne demande pas les résultats de l'analyse intermédiaire ? Ils ont dit qu'ils allaient faire une analyse intermédiaire après les 50 premiers inclus. Plutôt que d'attendre 2029, on devrait avoir des résultats bien avant puisque ça a débuté en août 2023. Ça fait 18 mois que ça a commencé. Il y a combien d'inclus aujourd'hui ? On ne sait pas ?

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Non, j'ai essayé de trouver l'information, je ne l'ai pas vu. Ce n'est pas dans le dossier. J'ai regardé sur le site de *Clinical trial*, mais je ne l'ai pas trouvé. Je pense qu'il ne doit pas y en avoir encore beaucoup.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- L'étude a duré de juin 2020 à décembre 2022. Ça va assez vite, leurs inclusions, mine de rien. Je trouvais ça un peu dommage qu'on ne demande pas les résultats de l'analyse intermédiaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Tu parles de l'étude confirmatoire ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Elle vient de débiter. Il faut un petit peu de suivi avant qu'il y ait des événements.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ils ont prévu une analyse intermédiaire. C'est eux qui l'ont prévue, ce n'est pas moi qui l'ai demandé.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- On peut leur demander, je suis d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils ont peut-être les informations, mais ils n'ont pas encore fourni l'analyse.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais poursuivre sur le commentaire de Sylvie. En tout état de cause, si vous rendez un avis favorable pour le droit commun, je suggère que l'avis soit conditionné au résultat de cette étude, notamment aux trois temps de l'évaluation : analyse avec inclusion de la moitié des patients, 75 %, et analyse finale, ce qui vous permettra de réajuster rapidement. Je pense que ce sera une bonne idée. Regardez ce qui s'est passé pour OCALIVA. D'abord, c'est bien d'avoir des études confirmatoires de qualité. Deuxièmement, la FDA avait été très réactive puisqu'elle avait restreint l'utilisation du produit parce qu'il s'est avéré qu'il était nocif quand la maladie était à un stade avancé, ce qui était paradoxal. L'Agence européenne a pu réagir aussi, avec un peu de retard, grâce à ses attentes. Elle a rappelé le produit, l'a réévalué et a décidé de retirer son AMM. C'est vraiment une démarche vertueuse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ça me paraît tout à fait légitime. Je suis d'accord.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- D'accord aussi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le Bureau était complètement aligné avec ce que viennent de dire les experts. Pour le droit commun, on proposait un SMR important à modéré avec une ASMR V et l'accès précoce, sur les arguments qui ont été avancés, on n'y était pas particulièrement favorable. Je vous laisse voter.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- On commence par le droit commun.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut faire en même temps.

Un chef de projet pour la HAS.- Je partage une diapositive pour vous aider dans le vote.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu veux proposer un SMR officiellement conditionnel sous la conditionnalité proposée par le chef de projet ?

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Oui, c'est une question que je vous pose.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. Il y a deux solutions. Soit on fait un vrai SMR conditionnel, soit on indique qu'on veut revoir le produit d'ici un an, par exemple, avec les éléments manquants. Un SMR conditionnel ne me choque pas du tout.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- De toute façon, l'AMM est conditionnel.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'AMM est conditionnelle.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Commençons. Je vous laisse voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Est-ce qu'on fait l'accès précoce dans la foulée ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant le droit commun, 1 vote pour un SMR important, 17 voix pour un SMR conditionnel modéré et 1 voix pour un SMR conditionnel faible. À l'unanimité sans ISP et 19 voix pour une ASMR V. Les résultats sont : sans ISP, SMR modéré conditionnel et ASMR V.

Concernant l'accès précoce, vous étiez 19 votants, 19 voix en défaveur de l'accès précoce. On va donc voter les différents critères de l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Pour la maladie grave, 19 pour. Pour le traitement approprié, 16 contre, 3 pour. Pour le traitement différé, 19 contre. Pour la présomption d'innovation, 19 contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On l'adopte sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui parce qu'on est pris par le temps par rapport au passage au collège, donc oui. Ça ne me pose pas de problème en tout cas, si vous êtes d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai une question. Ce n'est pas un traitement approprié pour la demande d'accès précoce, le bézafibrate. Par contre, pour le droit commun, on le considère comme un CCP, un comparateur cliniquement pertinent ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Oui, indubitablement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense aussi, oui.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est juste pour attirer votre attention qu'il y aura cette différence d'appréciation entre les deux.

M^{me} le D^r MALLAT, membre de la CT.- Indiscutablement pour moi.

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord. Donc c'est un CCP, mais pas un traitement approprié.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ça.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci beaucoup.

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