



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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.

Audition - Inscription - IQIRVO 80 mg (Cholangite biliaire primitive) (elafibranor) - (CT-21116)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition de IQIRVO, avec beaucoup de retard. On fait rentrer le laboratoire.

(Pr Vincent Leroy, Jean-Yves Loze, Sandra Boiziau Glinkowski, Catherine Bouille rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames. On est vraiment désolé du retard avec lequel on vous fait rentrer. On avait un dossier très compliqué avant vous. On va revoir ensemble le dossier IQIRVO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez la parole pour quinze minutes de présentation précise et dix minutes d'échanges avec la CT tout aussi précises.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'audition suite à un avis que la commission a rendu le 11 décembre concernant la spécialité pharmaceutique IQIRVO qui se présente en comprimé dosé à 80 milligrammes. Le médicament est l'elafibranor. C'est un agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes. On note qu'il a le statut de médicament orphelin, qu'il a aussi une AMM conditionnelle. Une demande d'accès précoce post-AMM avait été faite par le laboratoire. On a une décision du collège en date du 19 décembre avec un refus de cette demande d'AP, sur le critère de présomption d'innovation qui n'a pas été rempli.

Pour rappel, la commission a conclu un SMR modéré, à l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique et à une ASMR IV. Je vous rappellerai si besoin l'argumentaire de cette ASMR plus tard. On va donner vite rapidement la parole au laboratoire. La population cible estimée est de l'ordre de 5 400 patients. L'avis que la commission a rendu est conditionné au résultat d'une étude confirmatoire qui est prévue dans le plan de développement présenté par le laboratoire et qui est débutée. C'est l'étude *ELFIDENCE*, une étude de phase III, contrôlée et randomisée, avec un critère de jugement composite, mais clinique, donc c'est intéressant. Par contre, la fin de l'étude est annoncée en mai 2019, résultat disponible en 2030.

Voilà pour la présentation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est à vous.

M^{me} BOIZIAU GLINKOWSKI.- Je vous remercie. Je suis directrice de l'accès-marché pour la filiale France. Je vous remercie de nous recevoir. Comme vous venez de le rappeler, l'objet de la présente audition est la demande d'admission au remboursement de IQIRVO dans l'indication de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas ce dernier.

Comme vous le rappeliez, lors de la réunion du 11 décembre, la commission a rendu un projet d'avis avec un SMR modéré conditionnel et une ASMR V. L'objet de la présente audition est de justifier notre demande de SMR important et d'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Je vais céder la parole à Jean-Yves Loze, directeur médical maladie rare d'IPSEN, qui rappelleront les données cliniques, puis au Professeur Vincent Leroy, chef du service d'hépatologie au CHU Henri Mondor, responsable du centre de compétences des maladies inflammatoires des voies biliaires de la filière Filefoie, pour présenter les enjeux du traitement, de sa prise en charge et comment IQIRVO s'inscrit dans celle-ci. Nous sommes accompagnés de Catherine Bouille Machez, responsable d'accès au marché chez IPSEN, en charge du dossier.

M. LOZE.- Merci. Je prends le relais. Sur cette diapositive, je vous présente pour mémoire le plan expérimental de l'étude de phase III ELATIVE qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'elafibranor dans la cholangite biliaire primitive.

Concernant les principales caractéristiques des patients à l'inclusion, j'attire votre attention notamment sur deux points. Tout d'abord, il s'agit d'une population de patients particulièrement cholestatiques avec un taux de PAL moyen à l'inclusion de 321 dans le bras elafibranor et une proportion de patients présentant des taux de PAL à l'inclusion supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale qui atteint environ 40 %. Par ailleurs, 35 % des patients dans le bras elafibranor présentaient une CBP à un stade dit avancé.

À gauche, le résultat sur le critère principal de jugement de l'étude, à savoir la réponse biochimique, dont la définition figure sur la diapositive. Il existe une différence statistiquement significative associée à une taille d'effet importante en faveur de l'elafibranor avec un taux de réponse à 52 semaines de 30,9 % contre 3,8 % dans le bras placebo. La réponse au placebo est faible, ce qui est une bonne chose, étant donné le fait que 95 % des patients ont été par ailleurs traités au cours de l'étude par l'acide ursodésoxycholique. À droite, vous voyez les taux de réponse biochimique dans différents sous-groupes d'intérêt. On observe globalement un taux de réponse du même ordre de grandeur, quel que soit le sous-groupe considéré.

En ce qui concerne les résultats sur le premier critère secondaire hiérarchisé, à savoir la normalisation des PAL, le taux de réponse est de 14,8 % dans le bras elafibranor contre 0 dans le bras placebo. La différence est statistiquement significative. À droite, on voit que la baisse observée sur le taux de PAL survient principalement au cours des quatre premières semaines de traitement avec l'elafibranor. Cette baisse est maintenue jusqu'à la 52e semaine, avec en moyenne une différence entre les deux bras sur la réduction de PAL qui est de 41 %.

Concernant le deuxième critère secondaire hiérarchisé, vous voyez ici les résultats obtenus avec l'échelle WI-NRS. Ils montrent une amélioration du score moyen à 52 semaines par rapport à l'inclusion dans le bras elafibranor, avec une différence qui n'est pas statistiquement significative versus placebo, malgré le bénéfice observé. Dans les critères secondaires, deux autres échelles mesurant l'intensité du prurit et son impact sur la qualité de vie, avec l'échelle PBC-40 dans le domaine prurit et l'échelle 5-D itch. Avec ces deux échelles, on retrouvait un bénéfice en faveur de l'elafibranor.

Concernant le profil de tolérance de l'elafibranor, il est globalement rassurant. La proportion de patients présentant des événements indésirables est du même ordre de grandeur dans les deux groupes. Les principaux événements indésirables observés dans le bras elafibranor sont de type gastro-intestinal.

Concernant l'étude confirmatoire ELFIDENCE, elle a fait l'objet de nombreuses discussions avec la FDA et l'Agence européenne du médicament, notamment sur les aspects concernant la faisabilité. Au final, IPSEN s'est engagé à conduire cette étude chez des patients présentant des CBP au stade de cirrhose, stade A et B de Child Pugh. Il s'agit d'une étude randomisée contre placebo avec comme critère de jugement principal, la survie sans événement hépatique. L'objectif principal de cette étude est de réduire significativement le nombre d'événements hépatiques, comme vous le voyez sur le schéma à gauche. Il est prévu d'inclure 276 patients et le rapport clinique sera remis à l'Agence européenne du médicament en mai 2030. Il est nécessaire de comptabiliser 67 événements pour avoir la puissance nécessaire au calcul du critère principal de jugement. Deux analyses intermédiaires sont prévues au protocole. Il n'est pas prévu de communiquer les résultats de ces analyses et seul le comité indépendant de *monitoring* de l'étude aura accès aux résultats. L'étude est actuellement déployée dans 28 pays, avec 8 sites en France et la dynamique d'inclusion est bonne.

Je passe maintenant la parole au Professeur Vincent Leroy.

M. LEROY.- Bonjour à toutes et à tous. Je souhaitais apporter quelques éléments supplémentaires de compréhension à la fois de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de cette maladie rare, ainsi que des bénéfices attendus du traitement. La CBP, c'est une hépatopathie cholestatique qui est rare. C'est environ 16 000 cas en France. C'est une évolution, comme toutes les maladies du foie, vers la fibrose, la cirrhose, mais en même temps, il y a une destruction progressive et irréversible des voies biliaires. Tout cela menace le pronostic vital. En France, il y a environ 30 à 40 transplantations hépatiques qui sont effectuées chaque année pour cette maladie et environ 150 décès. Ce sont les données à la fois de l'ABM et du PMSL. C'est une maladie qui altère la qualité de vie avec des symptômes comme la fatigue et le prurit.

Les objectifs du traitement de fond, tels qu'ils ont été précisés dans le PNDP dont j'ai contribué à l'écriture en 2021, sont d'une part la réduction de la mortalité hépatique et d'autre part l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Le traitement de première ligne dont on a parlé, l'AUDC, a clairement un impact significatif sur le premier critère, mais pas sur le second, pas sur la qualité de vie.

Un élément très important sur lequel je voudrais insister, c'est la robustesse d'un critère biochimique qui est la phosphatase alcaline qui est associée à l'histoire naturelle de la maladie, qui est associée au risque d'événements hépatiques. Il y a de très nombreuses études de cohorte. Ici, j'ai mis la cohorte du *Global PBC study group* chez près de 5 000 patients qui ont été suivis longitudinalement. Elle montre à la fois chez des patients traités par AUDC et non traités la relation qui existe entre en abscisse le niveau des phosphatases alcalines, en nombre de fois la normale, et en ordonnée la survie sans transplantation. Que ce soit à l'inclusion, un an après le suivi ou à cinq ans post-suivi, vous voyez la relation qui existe entre ce niveau des phosphatases alcalines et le risque d'événements durs.

Ce qui est très important, c'est que ceci est présent à la fois chez les patients non traités, à la fois chez les patients sous AUDC et les autres facteurs indépendants associés au pronostic sont essentiellement les facteurs de sévérité hépatique, l'albumine, la bilirubine et les plaquettes. De telle sorte qu'un certain nombre d'études se sont attachées à identifier un seuil en dessous duquel le pronostic à long terme pouvait être considéré comme excellent ou meilleur que dans l'absence de passage en dessous de ce seuil.

Ce fameux critère principal de jugement, dans ELATIVE et dans toutes les études actuelles sur la CBP, c'est un seuil qui a été estimé entre 1,5 et 1,67 N et bilirubine normale, ce sont les critères dits de Toronto, critère de jugement principal de l'étude BOIS. Vous voyez que chez les patients traités par AUDC, en comparaison à un groupe non traité apparié à l'aide d'un score de propension, il existe un bénéfice de survie en faveur du groupe AUDC. Mais parmi les patients sous AUDC, ceux qui atteignent ce critère Toronto, 1,67 N bilirubine normale, ont une survie sans transplantation significativement supérieure à ceux des patients sans cette réponse biochimique.

La question que l'on peut se poser, c'est : ces critères biochimiques sont-ils associés à une réduction des complications hépatiques uniquement sans traitement ou avec l'AUDC ou est-ce un marqueur plus universel ? Il y a beaucoup d'éléments qui permettent de penser que c'est un marqueur universel. J'ai remis ici les résultats d'une étude de cohorte espagnole très récemment publiée qui indique que lorsque l'on est cirrhotique et qu'on est traité par AUDC en deuxième ligne, en absence de réponse satisfaisante à l'AUDC, les patients sous cette combinaison atteignant ces critères de réponse biochimique ont une survie sans complication hépatique significativement supérieure à ceux des patients sans réponse biochimique.

La question subsidiaire importante est la suivante : peut-on encore faire mieux et existe-t-il un bénéfice additionnel à normaliser de manière stricte les phosphatases alcalines ? Cela a été un sujet de discussion extrêmement important. On dispose maintenant de données, en particulier celles qui viennent d'être publiées, le papier de Christophe Corpechot dans *Hepatology*, montrant à partir d'une cohorte multicentrique internationale chez près de 1 000 malades que lorsque l'on normalise les transaminases, en effet, il y a un bénéfice additionnel en comparaison à la réponse aux critères 1,5 N. De manière très intéressante, quand on regarde la multivariée et l'analyse de sous-groupe, ce bénéfice est particulièrement important chez les patients ayant une hépatopathie sévère, avec un Fibroscan supérieur à 10 kPa, chez des sujets jeunes à moins de 70 ans, l'âge étant un autre critère de sévérité, le bénéfice est soit absent, soit beaucoup plus modeste pour les autres populations de patients. C'est clairement un bénéfice additionnel à la normalisation, mais bénéfice lorsque l'on a atteint ce critère de jugement de Toronto 1,5 N.

Évidemment, dans ELATIVE, les patients avaient dans l'immense majorité d'entre eux une bilirubine normale. Il ne fait aucun doute que bilirubine normale par rapport à bilirubine élevée fait un gros impact sur la probabilité de survie. Peut-on encore faire mieux avec une bilirubine dite « supernormale », c'est-à-dire moins de 0,6 fois la normale ? Là encore, il y a un petit bénéfice additionnel, en particulier pour les patients qui sont entre 1 et 1,5 ou 1,67 fois la normale pour les phosphatases alcalines. C'était le cas à nouveau chez un certain nombre de patients dans l'étude ELATIVE.

Aujourd'hui, si on regarde le besoin médical non couvert, quand on regarde les traitements disponibles, on a l'AUDC qui clairement améliore la cholestase et la survie à long terme. 30 à 40 % ont une réponse dite inadéquate, sont au-dessus de ce seuil après un an de traitement. 3 à 5 % ne tolèrent pas très bien le traitement. On a également le bézafibrate, bien sûr, et vous connaissez les résultats de l'étude de BEZURSO avec un critère de jugement principal qui était atteint chez 31 % des patients à 24 mois, l'utilisation recommandée par le PNDS hors AMM. En termes de profil de tolérance, on a parfois des effets indésirables : une insuffisance rénale, les myalgies, de l'hépatotoxicité et des critères d'inéligibilité lorsqu'il existe une insuffisance rénale ou une association aux statines, par exemple. Ces effets secondaires sont responsables d'arrêt de traitement chez 15 à 20 % des patients.

Pour ce qui est de l'acide obéticholique, quelques centaines de patients sont encore traités aujourd'hui en bithérapie ou en trithérapie avec le bézafibrate, mais vous savez qu'étant donné l'abrogation de l'AMM, il n'y a pas d'accès pour les nouveaux patients, de telle sorte qu'aujourd'hui, un patient qui serait inéligible ou intolérant au bézafibrate n'a pas d'option thérapeutique.

Pour illustrer cela, deux exemples, une étude pour remonter la réalité de cette toxicité que l'on observe parfois avec le bézafibrate. C'est une étude en vie réelle très récemment publiée en Angleterre. Il y avait 450 patients qui, en deuxième ligne, reçoivent soit de l'OCA, soit un fibrate. Pour les deux catégories de traitement, 25 % ont dû interrompre le traitement essentiellement pour des effets secondaires avec, pour les fibrates, des hépatites médicamenteuses dans 11 % des cas, et c'est ce que j'observe également dans ma pratique clinique, on l'observe tous.

La deuxième chose, c'est quand on regarde les indications de transplantation hépatique, j'ai déjà dit 30 à 40 transplantations en France et 2 à 300 en Europe environ. Évidemment, c'est une petite proportion des transplantations hépatiques réalisées, c'est 1 300 greffes à peu près par an en France, mais les indications pour CBP n'ont pas été modifiées ces dernières années, elles restent globalement stables. Il ne fait aucun doute qu'un certain nombre de patients ont recours à cette thérapeutique ultime en raison d'un échec des traitements médicamenteux.

Comment pourrait-on positionner l'élafibranor ? ELATIVE, c'est vraiment une population qui est assez représentative de la population des patients que l'on a en consultation, avec plus d'un tiers de formes sévères, 40 % de patients qui ont des phosphatases alcalines à plus de trois fois. J'ai insisté sur l'importance de ce marqueur biochimique sur les risques évolutifs. En termes de tolérance, le profil est clairement différent de celui du bézafibrate, avec la possibilité d'utiliser chez l'insuffisant rénal. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse, il n'y a pas de myalgie, un profil de tolérance qui nous a déjà été exposé. C'est la solution aujourd'hui unique chez les patients intolérants ou inéligibles au bézafibrate. D'ailleurs l'accès compassionnel pour IQIRVO qui avait été ouvert en août 2023 a permis déjà à 22 patients de bénéficier du traitement. En termes d'efficacité, c'est 51 % des patients qui ont atteint le critère principal de jugement, avec une baisse moyenne de 41 % des phosphatases alcalines, ce qui laisse espérer une réduction, comme je l'ai indiqué, des événements durs, des événements à long terme qui seront l'objet de l'étude actuellement en cours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose de s'arrêter là, pour respecter le temps. On avait compris votre demande. Je propose qu'on passe à une discussion. C'est juste par équité entre industriels qu'on est très strict sur la durée de la présentation. Vous pouvez afficher éventuellement votre autre diapositive sur l'ASMR, si on en avait une.

Je passe la parole à Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, merci de votre présentation. L'un des points importants de la discussion, c'est de savoir si le critère biologique sur l'amélioration et la normalisation des phosphatases alcalines est un critère de réponse à l'AUDC ou est-ce un *surrogate* de l'évolution clinique, quel que soit le traitement pour toutes les CBR. Finalement, il me semble qu'on n'a pas complètement la réponse à cette question. C'est la raison pour laquelle les autorités d'enregistrement ont demandé qu'il y ait une étude confirmatoire sur des données cliniques. Je voulais savoir ce que vous en pensiez. C'était ma première question.

La deuxième question est si on se fonde sur les critères purement de réponse biochimique concernant l'élafrabranor. On est un peu déçu des critères de réponse, notamment de normalisation des phosphatases alcalines par rapport aux comparateurs, bien entendu, il n'y a pas eu de comparaison directe, mais par rapport aux résultats dont on dispose. Notamment, il semble qu'il y ait une tendance au fait qu'il y ait une moins bonne réponse sur ce critère au fur et à mesure que la maladie est plus sévère en termes de fibrose ou en termes d'augmentation des phosphatases alcalines de base. Bien sûr, cela repose sur très peu de patients et des petits sous-groupes, mais on a un peu cette impression. Je voulais vos commentaires là-dessus. Merci.

M. LEROY.- Je peux répondre sur la première question, c'est une question que l'on se pose toujours en hépatologie : les critères biochimiques sont-ils des marqueurs de substitution ? Sont-ils acceptés par les agences ? On voudrait avoir des preuves plus évidentes. C'est vrai à nouveau dans toutes les maladies du foie, dans la stéatopathie métabolique, etc. On a tout de même beaucoup d'éléments, me semble-t-il, robustes pour penser que bilirubine et phosphatases alcalines sont des marqueurs prédictifs indépendants du risque évolutif. C'est vrai sans traitement, c'est vrai dans l'histoire naturelle sur les vieilles études et sur les maladies de la *Global PBC group* que j'ai indiquées. Je crois que le niveau de preuve est très clair pour l'AUDC. On a tout de même un certain nombre d'éléments, j'ai montré ceux avec l'OCA chez les patients cirrhotiques, pour penser que c'est un marqueur universel.

Bien sûr, on serait encore plus à l'aise, et d'ailleurs, si les agences ont demandé une étude avec un traitement à long terme chez la population des cirrhotiques, dont l'incidence des événements hépatiques est la plus importante, c'est pour pouvoir, dans un temps relativement limité, démontrer la réduction des événements hépatiques. Bien sûr que c'est encore mieux, mais à mon sens, c'est tout de même un *surrogate* qui me paraît très robuste.

Pour répondre à la question sur la quantité d'effets, bien sûr, 15 %, on est déçu, on pourrait espérer mieux. Quand on regarde toutes les études qui ont regardé les prédicteurs de réponse, ce n'est pas tant la sévérité sur la fibrose que le niveau de phosphatases alcalines. C'est également très bien, il y a un papier de Marco Carbone dans le Lancet qui a montré ça, le niveau des phosphatases alcalines sous AUDC est le principal prédicteur de normalisation.

Ça paraît bête, mais plus on part de haut, avec une quantité, avec une réduction identique, moins on a de chances de passer sous un seuil, quel qu'il soit, et en particulier le seuil de normalisation.

C'est sûr que 15 %, ce n'est pas beaucoup, il faut regarder les patients qui sont juste un peu au-dessus, et le plus important est de regarder quel est le seuil, à mon sens, pertinent associé à la réduction des événements hépatiques.

Si on compare par exemple, prudence absolue, pas de comparaison indirecte, mais quand on regarde BEZURSO, c'est plus évidemment, c'est à nouveau 31 % des patients qui avaient tout normalisé, c'est plus quand on compare à 15 % de phosphatases alcalines. Mais le niveau de phosphatases alcalines, les critères étaient un peu différents, c'était 1,5 N et pas 1,67 N, on a 80 points de différence sur les phosphatases alcalines de départ.

Je pense que la quantité d'effets en termes de pourcentage de décroissance, c'est à peu près équivalent, mais au bout du compte, quand on compte ceux qui sont passés sous un seuil, c'est un peu moins, probablement parce qu'on est parti d'un peu plus haut. Voilà mon analyse sur votre deuxième question.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. LOZE.- J'aurais peut-être un commentaire à rajouter sur les stades avancés. Dans l'étude ELATIVE, on avait assez peu de patients qui présentaient des états cirrhotiques, donc on ne peut pas conclure. Par contre, sur les stades avancés de la maladie, on avait, sur le critère principal de jugement, une différence de risque par rapport aux patients qui ne présentaient pas un stade avancé qui est du même ordre de grandeur, 0,46 versus 0,49. Sur un échantillon certes limité, on a une indication malgré tout d'une efficacité du traitement.

M. LEROY.- Ce n'est pas tellement la sévérité au sens fibrose qui est un facteur de réponse, mais plus la quantité de phosphatases alcalines qui, globalement, est à peu près associée au degré de ductopénie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- De mémoire, il y avait à peu près 4 % de réponse complète sur les phosphatases alcalines dans le groupe qui avait des phosphatases de base à plus de trois fois la normale, non ?

M. LEROY.- Je ne sais plus si c'est exactement 4 %, on peut vérifier ça, mais il ne fait aucun doute pour l'élafibranor, mais c'est aussi vrai pour le seladelpar, c'est vrai pour le bézafibrate, c'est vrai pour l'AUDC, c'est vrai pour l'OCA, c'est vrai pour tout le monde, plus on part de haut, plus la probabilité de strictement normaliser est faible. Je pense avoir insisté dans ma présentation pour penser qu'une diminution, c'est déjà probablement un effet bénéfique en termes de réduction des complications à long terme, l'idéal étant évidemment la normalisation, en particulier lorsque la fibrose est importante.

M^{me} BOIZIAU GLINKOWSKI.- Pour rappeler aussi que le critère principal de l'évaluation était évalué à 12 mois, dans l'essai BEZURSO, on était à 24 mois. On a réalisé une étude, qui, certes,

est exploratoire, mais justement chez ces patients qui ont un ALP à l'inclusion supérieur à 3 fois la normale, on voit qu'effectivement, l'effet est très important dans les premiers mois de traitement. Il y a une tendance où le taux de phosphatases alcalines, y compris chez ces patients qui ont un taux à l'inclusion très élevé, continue à descendre progressivement au cours du temps.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - J'ai un commentaire qui peut d'ailleurs être entendu comme une question. Pour valider un critère intermédiaire comme *surrogate*, parce que vous utilisez deux termes de manière indistincte, ce qui est parfaitement discutable, il y a trois étapes : la première, c'est la plausibilité physiopathologique que vous l'avez évoquée ; la deuxième, c'est une ou des cohortes, montrant effectivement une corrélation individuelle. Vous l'avez suggéré, mais on pourrait discuter de la reproductibilité de ces résultats ; la troisième, c'est l'accumulation des preuves par la répétition des essais qui permet, à l'échelle de chaque étude, dans une corrélation, de montrer que la prédiction de l'effet thérapeutique est parfaite, extrêmement importante, d'un critère vers un autre. On l'aura si l'industriel répète dix ou trente essais, ce qu'on n'aura jamais. Je voudrais bien vous alerter sur le fait que les propositions que vous faites sont extrêmement optimistes.

M. LEROY. - Bien entendu, on peut rappeler d'abord que c'est une maladie rare, donc évidemment, c'est plus difficile d'avoir des essais avec des grands nombres de patients suivis pendant très longtemps. Deuxièmement, il est certain, si on regarde par exemple l'acide obéticholique et si on regarde l'essai COBALT, puisqu'il y avait eu les mêmes discussions il y a quelques années, on voit la difficulté de mettre en place ce type d'essai. Parce qu'il y a un certain nombre de patients des groupes contrôles, surtout quand on voit arriver du bézafibrate, etc., qui peuvent basculer dans des groupes traités. Je crois que cela a été la principale raison de l'échec de l'étude COBALT.

Dans l'étude actuelle, c'est une population de patients cirrhotiques qui a une histoire. Les cirrhotiques, et en particulier quand il y a de l'hypertension portale cliniquement significative, quand il y a les Child B, il y en a quelques-uns, il y a tout de même une incidence importante dans l'histoire naturelle où, sous AUDC, elle est tout à fait naturelle, des événements hépatiques. On peut espérer apporter la démonstration d'une réduction de ces événements dans un laps de temps suffisamment court. Mais vous avez raison, il va falloir quelques années pour apporter la démonstration. Mettre en place ce type d'essai sur plusieurs années dans une maladie rare, je crois qu'on se heurte à la faisabilité et à la possibilité de conduire ces études. C'est un vrai problème dans le domaine des maladies rares, me semble-t-il.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, pas. Mesdames et Messieurs, je vous remercie pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Pr Vincent Leroy, Jean-Yves Loze, Sandra Boiziau Glinkowski, Catherine Bouille Machez quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ? Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas vraiment un commentaire, c'est juste pour dire qu'on en a discuté encore avec Ariane ce matin au téléphone. Pour nous, Ariane et moi qui avons été les rapporteurs sur ce dossier, on ne voit pas de raison de changer notre fusil d'épaule, notre évaluation initiale. Sur le point essentiel que le critère biologique des phosphatases alcalines n'est pas un critère de substitution établit de l'évolution clinique. C'est bien pour cela qu'il y a une étude de confirmation qui a été demandée, et que, à la fois l'AMM et le SMR que nous avons accordé n'est que conditionnel. Pourquoi ? Parce que dans d'autres pathologies ou avec d'autres médicaments dans la même pathologie cholestatique, on a vu qu'il n'y avait pas de corrélation nécessaire entre ce critère biologique pourtant intuitif et l'évolution clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à toi, c'est la position aussi du bureau. Le chef de projet ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je voulais juste rajouter que je ne sais pas si c'est à discuter par la commission, mais je vous le signale parce qu'il y a des observations sur l'avis qui ne posent pas de problème particulier. Le laboratoire a insisté sur le fait que les analyses intermédiaires n'étaient pas destinées à être communiquées, j'ai proposé une reformulation. On l'a vu en bureau, donc ça ne posera pas de problème.

Par contre, il y a aussi une contestation sur le statut de médicament d'exception. Je vous rappelle juste les deux arguments qui sont mis en avant pour poser la question de ce statut. C'est de noter que l'indication qui est proposée au remboursement n'est pas restreinte par rapport à l'indication de l'AMM. D'autre part, le fait qu'il n'y a pas de modalité particulière de mise en place, que ce soit de restriction sur la prescription, la dispensation, la surveillance. À ce titre, ils s'interrogent sur le statut de médicament d'exception. Je ne sais pas si c'est un élément que vous voulez discuter, mais je vous le signale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On revient à l'embryon de discussion de tout à l'heure. Quelle est la position de la CNAM, Géry ?

M. MAURA, CNAM.- Vous pouvez reformuler votre question ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je faisais simplement état que parmi les commentaires que le laboratoire a faits, ils ont rediscuté sur la proposition que vous avez faite, que ce soit un médicament d'exception. Pour essayer d'argumenter contre cette position, ils signalent qu'il n'y a pas de conditions qui justifieraient ce statut, notamment puisque l'indication qui est proposée au remboursement à ce stade par la Commission n'est pas restreinte par rapport au libellé de l'AMM, et par le fait qu'il n'y a pas de modalité particulière de suivi, de surveillance qui sont à mettre en œuvre. Je vous signale ce point, sachant que je ne sais pas qui répond par ailleurs.

M. MAURA, CNAM.- J'entends. Merci beaucoup. Vous pouvez leur dire ce que m'a dit le Président tout à l'heure. Ce n'est plus à la Commission de statuer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça te va ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je ne traiterai pas cette question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Le bureau rejoint l'avis des experts lors de l'évaluation initiale de maintien de l'avis initial qui était un modéré, V, sans ISP. Je vous propose de voter pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez maintenu l'avis à l'unanimité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

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