



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 26 mars 2025**

## 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.

### **Examen - Post-AMM - Première demande - SELADELPAR Gilead - (CT AP-459)**

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On va passer à SELADELPAR, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Il y a la contribution de l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires. Ensuite, on aura Ariane comme rapporteur.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. La commission aujourd'hui doit se prononcer pour une demande d'accès précoce pour le SELADELPAR, Gilead, 10 milligrammes/gélule. Il s'agit d'un accès précoce post-AMM, sachant que le dossier pour le droit commun a été déposé tardivement, il est découplé de cet examen. Il aura lieu ultérieurement. Le médicament c'est le SELADELPAR, qui s'administre par voie orale à raison de 10 milligrammes en une prise par jour. Son indication est le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide *ursodésoxycholique* chez les adultes qui ont une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique seul, ou en monothérapie chez ceux qui ne tolèrent pas l'acide ursodésoxycholique. Le périmètre de l'indication pour l'accès précoce revendiqué est celui de l'AMM. L'AMM est conditionnelle. Elle date du 21 février 2025 et est conditionnelle notamment à des résultats de nature confirmatoire sur le bénéfice clinique. Le médicament a le statut de médicament orphelin et a obtenu le statut prime dans l'indication qu'on voit aujourd'hui. Il n'y a pas eu d'ATU ou d'accès compassionnel préalable.

Très rapidement, les enjeux de la prise en charge sont d'une part d'éviter les complications hépatiques et d'autre part de soulager les patients, notamment concernant la fatigue et le prurit.

Les revendications du laboratoire. À droite, ce sont les revendications dans le cadre de l'accès précoce post-AMM. Le laboratoire considère que les critères sont remplis et notamment qu'il n'y a pas de traitement approprié, le bézafibrate étant selon eux disqualifié, car il n'est pas disponible de façon équitable pour tous les patients Français, car lié la pratique individuelle des médecins.

Concernant les revendications pour le droit commun, je vous les affiche puisqu'elles sont désormais connues. Le laboratoire revendiquera un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge en deuxième ligne, pas d'ISP et un traitement de deuxième ligne en mettant en avant les performances du produit.

Concernant la stratégie thérapeutique, en première intention, c'est l'acide ursodésoxycholique. Moins de 40 % ou jusqu'à 40 % des patients sont mauvais répondeurs et moins de 10 % ou jusqu'à 10 % sont intolérants à l'acide ursodésoxycholique. Dans ce cas, en deuxième intention, au même niveau que le médicament que vous évaluez aujourd'hui, on a deux comparateurs qui sont cliniquement pertinents : le bézafibrate est utilisé hors AMM, mais qui est recommandé notamment par le PND 2021 et qui dispose de données cliniques assez convaincantes, voire convaincantes ; et l'elafibranor, IQIRVO, qu'on a vu récemment, qui fait l'objet d'un développement concomitant avec ce produit.

Concernant les données disponibles. Principalement, le dossier repose sur les résultats d'une étude de phase III, de supériorité, contre placebo, randomisée, en double aveugle, l'étude RESPONSE qui a concerné 193 patients randomisés. Ces patients étaient majoritairement à un

stade précoce à l'inclusion. Le critère principal de jugement est le même que celui qui avait été utilisé pour OCALIVA, qui n'est plus disponible, et pour IQIRVO, à savoir un critère intermédiaire et composite : la proportion de patients répondeurs après 12 mois de traitement. La réponse était définie par des résultats biochimiques concernant la cholestase, à savoir une réduction des phosphatases alcalines de la bilirubine totale et une diminution d'au moins 15 % des phosphatases alcalines. Les résultats apparaissent avec une différence par rapport au placebo d'environ 42 %, clairement en faveur du SELADELPAR sur ce critère.

On a également deux critères secondaires avec une gestion du risque alpha, qui sont des critères que l'on peut interpréter. Le premier, dans la séquence hiérarchisée, était la normalisation des phosphatases alcalines. Là encore, le résultat est en faveur du SELADELPAR avec une différence de 25 %. Cette différence est principalement due à une diminution des phosphatases alcalines, les patients ayant à l'inclusion des bilirubines totales qui étaient normales.

Le second critère secondaire hiérarchisé a été évalué dans une sous-population, celle des patients qui avaient un prurit modéré à sévère à l'inclusion, défini par un score NRS-PBS supérieur à 4. Cette échelle varie de 0 à 10. Là encore, le résultat est en faveur de l'intervention avec une différence pour l'estimation ponctuelle de -1,5 point, en notant que la taille d'effet est questionable.

On avait d'autres critères exploratoires, notamment la qualité de vie et des analyses post-hoc, mais Ariane va y revenir, donc je n'en dis pas plus.

Pour information, dans le dossier, il y a une autre étude de phase III, contrôlée et randomisée, mais qui a été interrompue prématurément, donc je ne la présente pas. Enfin, on a une étude qui est en cours, on dispose de résultats d'une analyse intermédiaire. C'est une étude non comparative, où tous les patients reçoivent le SELADELPAR à raison de 10 ou de 5 milligrammes s'il y a des problèmes de tolérance, sachant que c'est une étude de tolérance qui porte chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive. Globalement, ce que l'on peut dire, c'est que selon cette analyse intermédiaire, 280 patients ont été suivis avec une exposition moyenne de 55 semaines.

Globalement, les effets indésirables les plus fréquents sont des douleurs abdominales, des céphalées et des nausées, des distensions abdominales. Les effets indésirables les plus fréquents sont listés par le RCP, au vu de l'expérience acquise, globalement, ils sont non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du SELADELPAR. Par contre, on a un risque potentiel d'hépatotoxicité qui est souligné dans le plan de gestion de risque comme un risque important potentiel avec, pour des doses élevées, une constatation d'augmentation dose-dépendante des aminotransférases.

Le plan de développement, on peut considérer qu'il est adapté. En plus des études que je vous ai présentées, il y a deux études dont les résultats sont annoncés. D'une part, une étude à visée confirmatoire, je l'ai évoquée tout à l'heure, une étude contrôlée randomisée contre placebo. L'étude AFFIRM devra évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament sur des résultats cliniques à long terme chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive et de

cirrhose compensée, potentiellement à un stade plus évolué de la maladie. Les résultats sont annoncés en 2030.

Une autre étude est prévue au plan de développement, dont les résultats sont annoncés en 2026. C'est l'étude IDEAL. C'est également une étude de phase III, contre placebo, randomisée, en double aveugle, qui dure 52 semaines et qui cherche à démontrer l'efficacité du SELADELPAR à la dose recommandée sur la normalisation des phosphatases alcalines.

Concernant les points de discussion, vous discuterez à la fois de la question de la présomption d'innovation et de la question de l'existence ou pas de traitement approprié dans le périmètre de l'AP. Concernant la présomption d'innovation, à ce stade, on peut noter sans préjuger de vos débats, qu'on peut discuter d'une réduction du prurit avec ce médicament qui peut se traduire par un impact sur la qualité de vie. Pour rappel, l'acide obéticholique, qui est le premier médicament que l'on avait vu dans cette indication et qui a perdu son AMM depuis, sur la base des résultats de l'étude confirmatoire, lui aggravait le prurit. On a vu plus très récemment l'elafibranor, IQIRVO, et lui n'avait pas montré clairement de bénéfices sur ce critère. Par contre, on ne sait pas quel est l'apport, quel est l'intérêt relatif sur ce critère sur le prurit du SELADELPAR par rapport au bézafibrate, qui a démontré un effet sur le prurit.

Par ailleurs, vous disposez de résultats sur des critères biochimiques de cholestase, dont la normalisation des phosphatases alcalines, avec une différence de 30 %. Elle était de 15 % dans le cas d'elafibranor versus placebo. Attention aux comparaisons sauvages, on n'a pas de comparaison indirecte. On peut noter que les essais sont contemporains, mais les populations ne sont pas complètement similaires, néanmoins.

On a des résultats en attente sur les complications hépatiques de la maladie. C'est important, et je vous rappelle le cas d'OCALIVA qui a malheureusement perdu son AMM en novembre 2024, soit sept à huit ans après l'octroi de l'AMM conditionnelle, dans la même indication. D'où l'importance d'avoir au plus vite ces résultats. Les inclusions ont bien avancé.

Le deuxième sujet, c'est l'existence d'un traitement approprié. Et là, on peut considérer qu'il y a deux médicaments qui sont candidats pour ce statut : le bézafibrate, d'une part, qui est notamment recommandé dans le PNDS 2021 comme traitement du prurit, et il a des résultats solides dans cette pathologie ; on dispose également de l'elafibranor, je vous ai rappelé l'évaluation que vous aviez rendue avec un SMR modéré, pas d'ASMR et un refus d'AP. Les mécanismes d'action sont assez proches entre ces médicaments. On peut se poser la question, et Ariane va y revenir, sur le cas des patients qui seraient en échec à l'acide ursodésoxycholique, c'est l'indication d'AMM, mais qui seraient intolérants au bézafibrate. Je vous ai mis les ordres de grandeur de la décote pour estimer la population qui serait éligible. Elle est assez faible.

Les experts qui ont été sollicités sont Ariane Mallat, d'une part, Hughes, qui nous a remis un rapport, et on a également une contribution de l'association ALBI. Pierre, j'ai terminé pour la présentation.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci beaucoup. On va écouter le rapport de l'association.

**M<sup>me</sup> BARKA, membre de la CT.**- C'est l'Association de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires. C'est une association agréée au niveau national qui recense plus de 1 000 adhérents et environ 3 000 personnes qui sont inscrites au niveau des réseaux sociaux, des groupes de parole.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, l'association exploitait une enquête qu'elle a remise en 2024, et 68 questionnaires ont été exploités avec une hiérarchisation des difficultés auxquelles sont confrontés les malades. Apparaît en premier lieu la fatigue intellectuelle et physique, ensuite l'impact psychologique, des difficultés au niveau de la vie professionnelle et la capacité de travail, l'activité de la vie quotidienne altérée, une vie sociale également qui est compliquée due à la fatigue et à l'impact physique, les douleurs, une vie affective et sexuelle altérée, des difficultés à la mobilité et du fait des difficultés d'accès à la vie professionnelle, l'aspect financier est également altéré.

Concernant les traitements actuellement utilisés, le traitement de première ligne est l'acide ursodésoxycholique (AUDC). D'après l'association, ce traitement est efficace pour stabiliser la maladie pour la majorité des cas, néanmoins environ un tiers des malades ont une réponse insuffisante à ce traitement ou ne le tolèrent pas. En France, actuellement, le traitement de seconde ligne ou de substitution en cas d'intolérance à l'AUDC sont le bézafibrate. L'association indique que ces traitements ne disposent pas d'une AMM, mais s'appuient sur une pratique clinique ancienne et des essais thérapeutiques académiques plus récents. Un autre traitement proposé en 2016 comme seconde ligne est l'acide obéticholique. Sa prescription en France a été peu suivie et le retrait de son AMM provisoire en 2024 a perturbé la confiance des patients. Très rarement, les patients peuvent recevoir le budésônide.

Concernant les avantages de ces traitements, l'association ajoute que l'AUDC et dans une moindre mesure les fibrates ont fait leurs preuves comme traitement palliatif, néanmoins les malades restent réellement intolérants ou non répondeurs à ces médicaments. En premier lieu, les traitements existants ne sont pas curatifs et au mieux, ils stabilisent la maladie.

Concernant le médicament évalué, les principales améliorations attendues sont la guérison, et pas seulement la stabilisation de la maladie, à défaut la régression de la fibrose, un bénéfice contre la fatigue, un bénéfice pour les autres problèmes associés comme les douleurs abdominales et divers troubles digestifs ainsi que les douleurs articulaires, un bénéfice pour les malades souffrant de prurit, même s'il ne s'agit pas d'une majorité des cas, mais cela survenue peut-être réellement invalidante. Ils attendent également des effets secondaires moindres que pour les fibrates et enfin, une solution à offrir pour les malades non stabilisés sous traitement AUDC plus fibrates.

Voilà pour cette contribution.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Fatiha. Ariane.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Je vais aller assez vite parce que ce qui sera intéressant c'est la discussion. Le chef de projet a bien détaillé les choses. La cholangite biliaire primitive, très rapidement parce qu'on en a largement discuté en décembre et en janvier, c'est une maladie rare d'origine auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive et

irréversible des canaux biliaires interlobulaires et qui évolue vers la cirrhose sur une durée assez prolongée, sauf dans un petit sous-groupe de patients, mais surtout qui est à l'origine de symptômes invalidants, et ça va être important dans la discussion, que sont le prurit et la fatigue. C'est une maladie rare et grave. Je ne vais pas insister là-dessus. On en a déjà discuté tout à fait récemment.

Un point très important, ce sont les objectifs du traitement tels qu'ils sont définis par les recommandations de l'ensemble des sociétés savantes. C'est bien sûr réduire la morbi-mortalité hépatique, mais c'est aussi améliorer les symptômes et la qualité de vie.

Sur la prise en charge, je vais également aller rapidement, pour insister juste sur quelques points puisqu'on l'a vu tout à fait récemment. En première ligne, l'acide ursodésoxycholique a un impact sur la cholestase et il a été démontré que l'acide ursodésoxycholique apporte un bénéfice en termes de survie globale à long terme. La réponse inadéquate est observée relativement fréquemment dans 30 à 40 % des cas. Elle s'évalue au terme d'un an sur des critères composites que l'on a déjà discutés et les cas d'intolérance sont rares.

En deuxième ligne, et c'est ce qui nous intéresse ici, la prise en charge repose sur l'association de l'AUDC au bézafibrate. Les données sur le bézafibrate reposent sur une étude de phase III robuste chez des patients qui ont été suivis pendant deux ans avec un bénéfice démontré sur la cholestase, un bénéfice démontré sur le prurit avec toutefois une restriction puisqu'il s'agissait d'un critère exploratoire et une amélioration de la survie reposant sur des données en vie réelle, une étude de cohorte chez des patients Japonais suivis pendant une vingtaine d'années. Ils étaient environ 4 000. Il y a donc un bénéfice sur la cholestase, un bénéfice sur le prurit et un très probable bénéfice sur la survie globale, mais non démontré. Il s'agit d'une molécule qui n'a pas l'AMM, mais qui est utilisée en soins courants et qui est recommandée comme traitement de deuxième ligne en association à l'AUDC.

Un point important, c'est le taux d'intolérance au bézafibrate. Ces intolérances sont essentiellement dues à des myalgies qui obligent à l'arrêt du traitement dans 10 à 20 % des cas. Il y a également quelques cas d'hépatotoxicité et d'élévation de la créatinine. Je ne reviens pas sur l'OCALIVA, puisque l'AMM a été révoquée en août 2024. Enfin, le chef de projet l'a dit, l'IQIRVO a été examiné il y a quelques semaines par la commission, c'est un antagoniste PPAR $\alpha$  et PPAR $\delta$  qui a montré un bénéfice sur un critère intermédiaire, qui est la cholestase, et n'a pas fait la preuve de son bénéfice sur le prurit. Au total, on peut considérer que le besoin est insuffisamment couvert en deuxième ligne et qu'il y a deux CCP : le bézafibrate qui n'a pas l'AMM et l'IQIRVO en développement concomitant.

Sur l'essai RESPONSE, on va pouvoir passer à la suite, parce que le chef de projet a bien détaillé le schéma de l'étude. Sur la population, quels sont les points importants ? C'est une population classique de femmes prédominantes, qui est assez représentative de la vie réelle, avec 5 % de patients intolérants à l'AUDC. Environ 28 % de patients ont des formes à haut risque de progression caractérisées par un taux de phosphatases alcalines supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale, et c'était un critère de stratification. Les taux de bilirubine sont dans l'ensemble normaux et c'était un critère d'inclusion, puisque la bilirubine supérieure à 2N était un critère d'exclusion. Environ 40 % des patients avaient un score de prurit supérieur ou égal à 4 sur une échelle de 0 à 10, ce qui représente un score de prurit

cliniquement significatif. Enfin, environ 15 % de patients dans les deux groupes avaient une cirrhose, bien sûr une cirrhose compensée.

Sur les critères d'efficacité, il y a deux critères biochimiques sur lesquels on reviendra. Le critère de jugement principal est classique dans les essais de développement des traitements de la CBP. C'est une diminution des phosphatases alcalines supérieure à 15 % associée à un taux de phosphatases alcalines inférieur à 1,67N et un taux de bilirubine inférieur à la limite supérieure de la normale à M12. Le critère de jugement secondaire clé numéro un, c'est le taux de normalisation des phosphatases alcalines, qui est un critère biochimique considéré comme plus stringent actuellement que les critères composites qui ont été utilisés, c'est-à-dire associés à un meilleur taux de survie.

Vous avez les résultats sous les yeux, la différence était significative pour ces deux critères, avec 62 % de patients répondeurs sur le critère de jugement principal versus 20 % dans le groupe placebo, soit une différence de 40 %. Et on a 25 % de patients répondeurs sur le critère taux de phosphatases alcalines, l'ensemble étant mesuré à M12.

Le critère de jugement secondaire, clé numéro deux, est la variation du score de prurit entre le début du traitement et le sixième mois. C'est un critère clinique important, puisqu'améliorer les symptômes est un des objectifs du traitement de la CBP. Là également la différence était significative et vous avez sur la partie basse l'évolution du score de prurit jusqu'au sixième mois et même au-delà. La différence était de -1,5.

Mais je voudrais vous montrer plus en détail ce qui a été observé dans une analyse qui appelle à des réserves sur l'interprétation, puisque c'est une analyse qui a été faite en post-hoc et qui est exploratoire sur le prurit. Dans cette sous étude exploratoire post-hoc, dans la population des patients ayant un score de prurit supérieur ou égal à 4, qui est un score de prurit qui est considéré significatif, vous avez les résultats au douzième mois des patients qui ont une diminution supérieure ou égale à 3 de ce score de prurit. C'est un seuil de diminution qui est considéré comme cliniquement pertinent. Une diminution supérieure ou égale à 3 dans cette population est observée dans près de la moitié des patients sous SELADELPAR versus 20 % dans le groupe placebo.

Lorsque l'on regarde le taux de patients qui ont une résolution du prurit sous SELADELPAR au cours de l'étude, c'est-à-dire un score de prurit qui tombe à 0 ou à 1, apparaît plus élevé que chez les patients qui sont sous placebo, puisqu'il n'y a quasiment pas de résolution du prurit sous placebo.

Enfin, un dernier résultat, c'est la proportion de patients qui ont développé un prurit et qui n'avaient pas de prurit à *baseline*. Ce sont des petits nombres, puisque 2/3 des patients avaient un prurit à *baseline*, là, c'est 1/3 des patients de l'étude. Mais vous voyez que, clairement, dans le groupe SELADELPAR, le taux de patients développant un prurit semble plus faible que dans le groupe placebo.

Je ne reviendrai pas sur la tolérance, parce que le chef de projet vous a dit l'essentiel, et c'est assez simple.

Je voudrais en arriver au point de discussion et à la synthèse. Oui, c'est une maladie rare, grave et invalidante, il n'y a pas de point de discussion.

Sur le critère absence de traitement approprié, il y a, comme on l'a vu, deux CCP : le bézafibrate et l'IQIRVO, qui est en développement concomitant. Le bézafibrate, je reviens là-dessus, doit être interrompu chez 10 à 20 % des patients. Il a fait la preuve de son efficacité sur la cholestase, probablement sur le prurit, encore qu'il n'y ait pas eu une démonstration sur un critère de jugement principal ou hiérarchisé dans la CBP. Je considère que sur ce critère, la réponse est partielle, c'est-à-dire que si l'on considère l'ensemble des patients qui sont suivis pour CBP, il y a un traitement approprié qui est le bézafibrate, mais dans le sous-groupe des patients intolérants au bézafibrate, et je vous rappelle que c'est une proportion significative de ces patients, il n'y a pas de traitement approprié.

Sur le critère, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, là encore, c'est un peu le même raisonnement que je suis. C'est-à-dire qu'il existe aujourd'hui un besoin chez les patients qui sont intolérants au bézafibrate. Le SELADELPAR a démontré son efficacité sur un critère clinique important qui est le prurit, qui est extrêmement invalidant chez les patients ayant une CBP.

Enfin, concernant la présomption d'innovation, là encore, il y a un bénéfice clinique qui me semble clairement établi dans ce dossier sur le prurit. Bien sûr, pas de données sur des critères cliniques durs de morbi-mortalité, mais il y a un plan de développement adéquat, comme vous l'a dit le chef de projet. C'est l'étude AFFIRM de phase III qui va inclure exclusivement des patients cirrhotiques sur des critères durs qui sont la survie sans événement hépatique. Les résultats sont attendus dans cinq ans et conditionnent l'obtention d'une AMM pleine.

J'en viens à ma conclusion. Ma proposition serait de discuter un avis favorable dans un sous-groupe de patients qui correspond au sous-groupe de patients intolérants ou ayant une contre-indication au bézafibrate. Encore une fois, c'est un sous-groupe de patients qui n'est pas négligeable et pour lesquels on se trouve actuellement dans une impasse thérapeutique, en particulier sur le symptôme qu'est le prurit.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Ariane. Par rapport à ce dernier commentaire et avant de passer la parole à Sylvie, je voudrais juste vous rappeler ce qu'on avait mis comme commentaire sur le même thème de la population restreinte pour IQIRVO. Charlotte, je te le laisse l'indiquer.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Pour rappel, IQIRVO se positionnait dans cette partie, pour les patients qui étaient en échec à l'AUDC, et pour lesquels les traitements de seconde ligne disponibles ne sont pas adaptés, selon le jugement du prescripteur, qui incluait le bézafibrate. La CT s'était positionnée pour dire qu'il existait un traitement approprié dans l'indication considérée, le bézafibrate, et elle indiquait que les situations où le bézafibrate, traitement de seconde ligne, ne peut pas être prescrit ne représentent qu'un très petit sous-groupe de patients pour lequel on ne disposait pas de données. C'était en décembre dernier.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Veux-tu rebondir dessus, Ariane ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Les hépatologues ne considèrent pas que c'est un petit sous-groupe de patients, parce qu'en pratique clinique, on en voit tout à fait régulièrement. 10 à 20 %, ça fait un patient sur dix à un patient sur cinq. C'est la première chose.

La deuxième chose c'est que la discussion sur IQIRVO, c'est un peu différent, parce que IQIRVO n'a pas fait la preuve de son bénéfice sur le prurit. Or, là, il y a un bénéfice sur le prurit et, encore une fois, comme je vous l'ai dit, c'est un symptôme extrêmement invalidant. Je vous rappelle que 50 % des patients ont un prurit au diagnostic et que 70 à 80 % vont développer un prurit au cours de l'évolution de la maladie.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** OK, très bien. On en reparlera parce que c'est vraiment là-dessus que tout va se discuter. Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Je voulais revenir sur la population des gens qui ont un prurit qu'on appelle modéré à sévère, d'après ce que j'ai compris, avec un score supérieur à 4, ça ne représente que 37 % des malades de l'essai. Le critère qui a été démontré concerne qu'un tiers de la population. Ma question était : faut-il l'étendre à toute la population ou uniquement à ceux qui ont un prurit ? Puisque tu veux déjà restreindre à ceux qui sont intolérants au bézafibrate. Faut-il aussi ajouter ceux qui sont intolérants à IRQIVO ? Faut-il ajouter le fait qu'ils doivent avoir un prurit modéré à sévère ? Il me semble que la démonstration sur l'ensemble est moins claire. C'est ma première question.

Puis la deuxième, j'avais regardé l'essai qui a évalué le bézafibrate et le critère biochimique principal n'était pas le même. Ils incluaient une normalisation du taux de prothrombine, ce qui n'est pas le cas ici. Je voulais savoir ce que t'en pensais. En plus, ils le mesuraient à deux ans et là, c'est mesuré à un an. Je suis étonnée par les taux observés dans le bras placebo des deux essais, puisque dans l'essai du bézafibrate, il y avait 0 % de réponse à deux ans en incluant la normalisation du taux de prothrombine, alors qu'ici, on a 20 % de réponse à un an. As-tu des idées pour savoir comment on peut expliquer ces différences ?

D'ailleurs, dans le bras traité, ils avaient 62 % de réponse à un an sur l'essai RESPONSE, alors que dans l'essai sur le bézafibrate, il n'y avait que 30 % de réponse à deux ans. Est-ce lié à l'inclusion du taux de prothrombine ou est-ce lié à un épuisement de l'effet au cours du temps ? C'étaient mes deux questions : le prurit et l'effet biochimique.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Merci pour ces questions. Pour démontrer un bénéfice sur le prurit, il faut tout de même prendre dans une population de patients qui ont un prurit significatif, sinon c'est beaucoup plus difficile à mesurer. Je suis d'accord avec toi sur tes commentaires, c'est-à-dire sur le fait que cela ne représente qu'une partie de la population.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Parce que ce ne sont que 23 sujets dans le groupe placebo contre 49 malades.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Cela fait un peu de moins de 49 patients, je crois, qui ont été inclus et peut-être 46 seulement de mémoire qui ont été analysés, parce qu'il manquait des données chez 3 patients à 6 mois. Les données sur le prurit global sont moins claires, mais on a la même tendance. Pour moi, il y a deux choses. C'est toujours ce seuil

supérieur ou égal à 4 qui a été utilisé dans les essais qui évaluent l'évolution du prurit dans la CBP. Encore une fois, parce que si on part d'un certain niveau, on est moins robuste dans une démonstration de diminution. Voilà ce que je peux dire sur le prurit.

Sur la deuxième question, tu as tout à fait raison. L'essai sur le bézafibrate est extrêmement robuste, c'est un essai académique français qui a rempli beaucoup de critères. D'abord, on a une réponse à deux ans, ce qui est recommandé par les agences, or on a très souvent des réponses à un an pour commencer. Deuxièmement, sur le critère de jugement principal, il était extrêmement robuste puisque c'était la normalisation des phosphatases alcalines et la normalisation de la bilirubine, qui sont les deux critères les plus robustes. Tu as raison, c'était sur des critères de jugement principaux qui étaient plus robustes.

Les hépatologues considèrent que le bézafibrate est un excellent médicament, mais encore une fois, il y a des taux d'intolérance qui sont loin d'être négligeables chez les patients qui sont sous bézafibrate. On se retrouve dans une situation d'impasse thérapeutique. Je ne vais pas vous dire qu'il y a urgence à avoir une molécule qui puisse remplacer le bézafibrate en termes de temps, étant donné l'évolution relativement lente de la maladie pour ce qui concerne la morbi-mortalité. Mais pour ce qui concerne la qualité de vie et le prurit, j'insiste sur le fait que c'est un symptôme extrêmement invalidant pour les patients et qui, bien sûr, majore la fatigue qui est par ailleurs un symptôme intrinsèque à la CBP indépendamment du prurit.

Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Si, merci. Je me demandais juste sur l'échappement, s'il y avait un échappement de l'effet ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Non, il n'y a pas d'échappement.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Merci.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Avant de passer la parole à Albert, j'ai oublié que le chef de projet devait nous donner le rapport de Hugues. Tu peux nous résumer ?

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bien sûr. Vous avez tous reçu déjà son rapport. Je vais en faire un résumé. Je vais extraire du rapport quelques points intéressants concernant les éléments de contexte, puis concernant l'étude RESPONSE, enfin la discussion qui l'a amenée à ces conclusions.

Concernant les éléments de contexte, comme vient de le faire Ariane, il insiste sur le fait que depuis plus de trente ans, le traitement de référence est l'acide ursodésoxycholique, que le taux de réponse en échec est de 20 à 40 %. Ensuite il part des comparateurs et repart du niveau de preuve disponible pour le bézafibrate.

Ensuite, concernant l'étude RESPONSE, il note qu'aucun patient inclus n'était au stade avancé de la maladie et que seuls 14 % étaient à un stade modérément avancé. Il s'agit donc d'une population évaluée qui est très majoritairement des patients non graves et peu avancés.

Concernant les résultats sur le critère de jugement principal, il note que l'analyse en sous-groupe selon les sous-groupes stratifiés montre que, selon le taux de phosphatase alcaline, cela suggère une perte de réponse dans le sous-groupe des patients qui avaient des phosphatases alcalines supérieures à 350 unités internationales. Concernant la normalisation des phosphatases alcalines, il note que l'analyse en sous-groupe ne retrouve aucune normalisation des phosphatases alcalines dans le sous-groupe des patients qui avaient la valeur en phosphatases alcalines la plus élevée, supérieur à 350.

Concernant le second critère hiérarchisé, le prurit, je vous lis ce qu'il écrit là-dessus : « La différence entre le groupe expérimental et le groupe placebo a été statistiquement significative en termes de différence de la moyenne des moindres carrés, avec une différence de -1,9 dans le groupe placebo et -3 dans le groupe expérimental selon une échelle de 0 à 10, mais avec un score basal, médian et moyen, plus bas dans le groupe expérimental. » C'est un point important. Ensuite, il souligne que tous les autres critères étaient exploratoires, y compris la qualité de vie.

Pour la tolérance, je vais vite également. Concernant la discussion, il souligne, comme le fait Ariane, le point important qui est le bénéfice sur le prurit. Ensuite, il discute de ces résultats avec trois réserves principales. La première concerne le critère intermédiaire, le critère principal de jugement en mettant en incitant à la prudence sur l'interprétation sur ce critère. Deuxième élément, il note que la population incluse dans les essais était d'un stade précoce ou peu grave de la maladie, comme pour tous les médicaments évalués, que le bénéfice ne peut donc être établi pour les patients à un stade plus avancé, qui est un enjeu important dans cette pathologie. Rappelons qu'un effet clinique délétère avait été mis en évidence pour l'acide obéticholique chez les patients au stade de cirrhose. Il faut également noter que la réponse est plus faible et non significative dans ce groupe stratifié des patients les plus avancés, avec une concentration de phosphatase alcaline supérieure à 350 unités internationales.

Enfin, la dernière réserve, la plus importante pour lui, est que le traitement n'a pas été comparé aux comparateurs pertinents utilisés au même stade de la maladie, c'est-à-dire le bézafibrate, l'acide obéticholique étant disqualifié et le développement de l'elafibranor étant concomitant.

Finalement, ses conclusions : bien sûr maladie rare, grave ou invalidante pour lui, oui. Par contre, pour l'absence de traitement approprié, il considère qu'il y a bien un traitement approprié, le bézafibrate. Concernant la présomption d'innovation, il indique non, selon lui. Pour l'argumenter, il indique que « le SELADELPA rapporte la preuve d'une amélioration biochimique chez la moitié environ des patients en cas de maladie peu évoluée, sans preuve d'un bénéfice sur l'évolution de la maladie. Il a montré un bénéfice sur la réduction du symptôme d'intérêt dans cette pathologie qu'est le prurit. Toutefois, il ne s'est pas comparé au traitement de référence actuel dans cette pathologie, le bézafibrate, dont les résultats en termes d'activité biologique, d'effets cliniques ou de tolérance sont similaires. Il n'y a donc pas de bénéfice substantiel démontré ou attendu chez les patients du SELADELPA par rapport au traitement actuellement recommandé en termes d'efficacité ou de tolérance. » Enfin, il concluait en soulignant que « l'activité n'est notamment pas retrouvée dans le groupe

des patients à risque d'évolution rapide ni démontrée chez les patients graves qui n'ont pas été inclus dans l'étude pivotale. L'intérêt en tant que traitement de recours dans la population à risque d'évolution à court terme n'est donc pas établi, » selon lui. Il recommandait donc un avis défavorable.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci. Albert.

**M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Ariane, je voulais revenir sur le prurit et la bilirubine. Ai-je bien compris que les patients à l'inclusion avaient un taux de bilirubine qui n'était pas très haut, et même que c'était un critère d'exclusion. Or, il me semblait que j'avais appris que c'était finalement l'ictère qui générait le prurit. Dans le critère principal, on cherche à améliorer un critère biologique. Or, ce critère biologique n'est pas un critère de substitution sur le prurit. On est d'accord ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Oui, comme tu l'as souligné et comme je l'avais dit, les patients ont quasiment tous un taux de bilirubine normal. Non, le prurit n'est pas strictement corrélé à une élévation de la bilirubine. D'ailleurs, tu le vois dans le détail des caractéristiques de la population. Il y a en gros 35 à 40 % des patients qui ont un score de prurit supérieur à 4, et 75 % qui ont un prurit, alors qu'ils ont quasiment tous la bilirubine normale.

**M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- D'accord. Je ne comprends pas pourquoi avoir choisi un critère biologique, alors qu'il n'y a pas de corrélation avec le critère clinique, tel que le prurit. À quoi ça sert d'améliorer la bilirubine, si c'est décorrélé à ... ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Le critère de jugement de biologique c'est considéré et pas mal démontré de façon formelle que ce sont des critères de substitution d'événements de morbi-mortalité, mais là-dessus, il y a un débat. Finalement, cette démonstration a surtout été faite pour l'acide ursodésoxycholique. Cela n'a pas été établi pour les molécules qui ont été développées ultérieurement, même s'il y a des éléments pour le bézafibrate, comme je l'ai dit tout à l'heure, qui amènent à penser que c'est très probablement le cas, puisqu'il y a une grosse étude de cohortes qui a montré qu'effectivement, probablement, il y a un bénéfice sur la survie.

Après, comme c'est une maladie lentement évolutive en termes de complications, autres que le prurit et la fatigue, dans les essais de développement, si on veut observer ce qui se passe au bout d'un an ou deux ans, on est obligé de se reposer sur des critères de substitution, mais effectivement, dont la validité n'est pas établie en dehors de l'AUDC. Là, c'est plutôt des critères de substitution des événements, complication de la cirrhose, transplantation, décès.

Ai-je répondu à ta question ?

**M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Oui, merci. La deuxième petite question, c'était sur la qualité de vie. J'ai compris qu'il était exploratoire, puisque le chef de projet a bien dit que les deux principales gênes, c'était le prurit et l'asthénie, la fatigue, qui est quasiment au même niveau. La qualité de vie, va-t-elle au moins dans le bon sens, même si elle est exploratoire ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** J'avoue que je n'avais pas cherché trop à regarder, mais oui, je crois qu'elle allait dans le bon sens. Je ne vous ai pas rapporté les résultats numériques, effectivement.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Je ne les ai pas regardés en détail, puisque c'était exploratoire. C'est pareil. Je crois me souvenir que ça allait dans le bon sens sur une échelle multidimensionnelle 5D de prurit. Pour la qualité de vie, je ne me souviens pas.

**M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Merci beaucoup.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** A priori, on n'était pas tellement favorable à faire une orientation spécifique, comme propose Ariane, sur les patients qui sont non-répondeurs ou intolérants au bétafibrate. Puisque tu amènes ce sujet sur le tapis, c'est important qu'on en discute, parce que c'est finalement là-dessus que ça va se trancher.

J'aimerais bien l'avis à nouveau d'Ariane et de Sylvie, peut-être sur le plan méthodologique. Cette notion de prurit, au-delà du critère biologique composite dont on vient de parler, me paraît tout de même assez fragile. D'autre part, la taille de la population concernée, Ariane, tu ne l'évoques pas de la même façon que l'on l'avait évoquée lors de l'évaluation de IQIRVO.

J'aimerais bien qu'on revienne sur ces deux points.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** J'ai une question sur ton commentaire, Pierre. Que veux-tu dire par : « je ne l'évoque pas de la même façon » ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** La quantité de patients, on l'avait considérée vraiment comme très négligeable pour l'évaluation de IQIRVO, si je m'en rappelle bien.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** On n'avait pas de données sur les patients.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Il n'y avait pas de données sur cette population.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Deux choses. La première c'est que sur IQIRVO, il n'y avait pas de bénéfices démontrés sur le prurit. Après, je ne rentre pas dans la taille de la population, il n'y avait pas de bénéfices. C'est ça qui était important pour moi, même s'il y avait une tendance, mais ce n'était pas démontré.

Deuxièmement, le dernier commentaire, c'était quoi ?

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** C'est ça justement, c'est la robustesse de la démonstration.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Après, on est dans des maladies rares, donc on n'a pas des cohortes de 500 patients, c'est clair. Comme les essais sont conduits effectivement chez des patients qui n'ont pas les formes les plus avancées, comme c'est toujours le cas pour un premier essai en termes de sécurité, effectivement, on a des petits échantillons sur le prurit. Je ne le conteste pas. Mais on a un effet, on a une réponse qui est précoce, qui apparaît soutenue jusqu'au douzième mois, qui est la période de suivi au moment de l'extraction des données. Je vous ai montré des données complémentaires qui valent ce qu'elles valent, mais

qui montrent tout de même qu'il y a à la fois un bénéfice qui semble cliniquement pertinent sur la résolution ou la réduction du prurit, et un bénéfice sur la prévention de l'apparition du prurit. Encore une fois, c'est parce que c'est vraiment le symptôme qui est le plus invalidant chez les patients, mais je n'ai rien à répondre sur la petite taille des effectifs.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Il y a aussi sur l'appréciation du critère du traitement approprié de l'accès précoce où pour IQIRVO, hormis cette histoire de présomption d'innovation, mais sur le critère distinct du traitement approprié, la CT s'était positionnée pour identifier le bézafibrate comme étant un traitement approprié.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Je suis d'accord. J'ai dit que le bézafibrate était un traitement approprié. Simplement, je considère, et je ne suis pas la seule, qu'il y a un pourcentage de patients non négligeables qui sont intolérants au bézafibrate et que chez ces patients, on est dans l'impasse thérapeutique sur le prurit. Mon point, c'est vraiment sur le prurit, c'est tout.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** L'indication revendiquée ne concerne que les patients qui sont en réponse inadéquate ou qui ne tolèrent pas l'AUDC. Tu fais comme s'ils demandaient ceux qui sont intolérants au bézafibrate. On n'en parle pas. Ce n'est pas la revendication du laboratoire.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Je suis d'accord.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ce que je voulais dire, Ariane, c'est que dans cette population que tu définis, les intolérants au bézafibrate, quel est le niveau de démonstration du bénéfice sur le prurit ? On ne l'a pas.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Non, on ne l'a pas. Maintenant, qu'est-ce qui amène à penser cela si on réfléchit de façon tout de même un peu pragmatique, clinicienne, de médecin. Il n'y a tout de même vraiment pas de raison qu'il n'y ait pas d'effet sur le prurit chez les patients qui développent des myalgies sous bézafibrate, ou qui développent une hépatotoxicité sous bézafibrate.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Oui, j'entends bien.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Mais on n'a pas de données. Dans l'essai, il y a quelques malades qui avaient probablement une intolérance aux fibrates et qui ont été inclus dans l'essai. Dans le dossier, il y avait une analyse en sous-groupe, mais je ne vous la présenterai pas parce qu'on parle de 5 à 8 malades par sous-groupe, donc on n'a pas de données. Mais clairement, il n'y a aucune raison qu'on n'ait pas de bénéfices.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Oui, mais on ne peut pas raisonner sur « il n'y a aucune raison ».

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Je suis d'accord. De toute façon, je sais que ma proposition est quelque part provocatrice. Je vous ai fait cette proposition en tant que clinicienne et étant donné la pratique qu'on a en soins courants et des difficultés qu'on a avec le prurit.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** J'entends bien, mais ce que je veux dire, c'est qu'elle est probable, mais elle n'est pas démontrée. Nous, on est là pour proposer notre avis sur une démonstration ou une présomption. Catherine.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Bien sûr.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.-** Je vais aller dans le sens des patients parce que le prurit est insupportable. On le voit bien dans toutes les évaluations. Il y a une démonstration sur le prurit qui n'est pas sur IQIRVO. Il y a peut-être une frange de la population éligible. Dans le droit commun, peut-on le valoriser et ne pas donner l'accès précoce ? C'est ce qui IQIRVO être envisagé par rapport à IQIRVO. Évidemment, il n'y a pas de comparaison directe avec OCALIVA, mais il y a quelque chose sur le prurit qui est évidemment à valoriser.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** On est d'accord, mais on n'a pas encore de date. On va le voir bientôt en droit commun, mais on n'a pas encore de date.

**Un chef de projet pour la HAS.-** C'est pour cela que j'ai levé la main, Pierre. Le droit commun, j'aurais aimé le regrouper. Je n'ai pas pu le faire pour les raisons que vous avez évoquées. Je vais vraiment le prioriser, celui-là.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Merci. Muriel.

**M<sup>me</sup> le Dr DORET-DION, membre de la CT.-** Bonjour. J'ai une question sur l'importance de l'effet sur le prurit. J'ai cru comprendre que cela diminuait de 1,5 point sur une échelle de 10. Il me semble, Ariane, dans ta présentation, que tu as dit que le seuil de pertinence clinique était de -3 points. Ou, je n'ai pas compris ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** La différence, c'est -1,5 sur la population PMS. Le seuil de -3 points, c'est cliniquement très pertinent. Mais -1,5 en moyenne, c'est déjà, chez des patients qui ont un score qui est supérieur ou égal à 4, quelque chose qui change la perception du prurit et la vie quotidienne, clairement, dans notre pratique clinique.

**M<sup>me</sup> le Dr DORET-DION, membre de la CT.-** Tu le vois comme cliniquement pertinent, ce seuil, cette baisse ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Oui.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Albert.

**M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Le laboratoire a prévu, dans son plan de développement, de le comparer au BEFIZAL ou pas du tout ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** Malheureusement, non.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.-** Si je peux rebondir là-dessus, le BEFIZAL est utilisé très largement en soins courants en France. Il l'est beaucoup moins dans d'autres pays. Il n'est pas disponible dans certains pays. Comme ce sont des essais multicentriques, vous avez peut-être vu qu'il y a un très grand nombre de centres qui incluent, puisque ce sont des maladies rares,

donc internationaux, probablement, c'est la raison pour laquelle ils ne mettent pas le bézafibrate en comparateur, puisqu'on est dans une situation qui est très franco-française et européenne de l'ouest.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Là encore, je fais le parallèle avec IQIRVO. C'est la raison pour laquelle vous aviez considéré que le plan de développement était adapté, même s'il n'y avait pas de comparaison directe au bézafibrate, notamment pour ces raisons.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Dernier commentaire du chef de projet.

**Un chef de projet pour la HAS.**- C'est pour échanger avec Ariane et la faire réagir. On avait discuté en préparant le dossier sur les résultats du bézafibrate sur le prurit. Cela a été rappelé, la démonstration était exploratoire dans l'étude académique, qui est une très bonne étude. Par contre, on avait une autre étude disponible qu'on avait évoquée. C'était l'étude FICH 1.09.07 Audio AM. C'est vrai que dans cette étude, il y avait une démonstration qui paraissait assez convaincante sur le prurit avec une réduction de 50 %, avec un critère de jugement qui est assez ambitieux. C'était un petit effectif. C'étaient 74 patients randomisés, 70 qui ont complété l'étude. C'est une étude contrôlée, randomisée. Bref, il y a un résultat en faveur du traitement pour le bézafibrate. Ma question est la suivante : y aurait-il un risque de voir le SELADELPAR se substituer au bézafibrate ? Et serait-ce une bonne chose pour les patients ?

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Je ne me suis jamais posé la question comme ça. Juste un point de commentaire supplémentaire sur l'étude FICH qui est un essai randomisé, contrôlé dont on avait discuté. Petits effectifs, 21 jours d'évaluation et juste un tiers de patients qui avaient une cirrhose biliaire primitive. Les autres patients avaient d'autres maladies cholestatiques, évidemment, avec une atteinte des canaux biliaires. C'est une petite étude randomisée, contrôlée, mais là encore, petits effectifs et petit sous-groupe cirrhose biliaire primitive. Quelle était votre question ?

**Un chef de projet pour la HAS.**- Je me demandais s'il y avait un risque que ce produit, s'il avait un statut présumé innovant, devienne finalement le traitement à privilégier en deuxième ligne par rapport au bézafibrate qui porte le fardeau de ne pas avoir d'AMM.

**M<sup>me</sup> le Pr MALLAT, membre de la CT.**- Je ne crois pas, non, parce que le bézafibrate en France est très utilisé, en plus, comme vous l'avez souligné les uns et les autres, avec des critères de jugement qui sont très robustes et une pré-démonstration d'une efficacité sur la morbi-mortalité. Je ne crois donc pas que cela va venir supplanter le bézafibrate, mais cela va venir compléter un besoin dans une sous-population pour laquelle on n'a pas d'alternative pour l'instant.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Nous allons passer au vote sur les quatre critères. Clairement, le bureau n'était pas favorable. Je vous rappelle l'indication de l'AMM, c'était dans la globalité : réponse inadéquate à l'AUDC seule ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. On se propose de maintenir ce vote tel qu'il est présenté dans l'AMM. Je vous laisse voter les quatre critères.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le premier critère 22 pour, pour le deuxième critère 22 contre, le troisième critère 22 contre, le quatrième critère 22 contre. C'est un refus de l'accès précoce.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci beaucoup.

## Index

*Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :*

FICH .....17