

Décision n° 2025.0099/DC/SEM du 10 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité SELADELPAR GILEAD (seladelpar lysine dihydraté)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 avril 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SELADELPAR GILEAD ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCE pour la spécialité SELADELPAR GILEAD, reçue le 3 mars 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 mars 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 7 mars 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 mars 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SELADELPAR GILEAD (seladelpar lysine dihydraté), dans l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire GILEAD SCIENCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement cirrhose biliaire primitive) se caractérise par une inflammation et une destruction progressive du tissu hépatique, évoluant en cirrhose du foie qui finit par impliquer une greffe du foie. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare (prévalence d'environ 24,3 pour 100 000 habitants), chronique et progressive, caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie, le prurit et la fatigue étant des symptômes invalidants très fréquents.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié, dans l'indication considérée, à savoir le bézafibrate dans la mesure où il est recommandé (Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins, PNDS 2021) sur la base de données scientifiques et disponible en pratique courante.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge sur la base des données disponibles. Le plan de développement est adapté avec les résultats attendus d'une étude comparative contrôlée randomisée *versus* placebo portant sur un critère de jugement clinique. Le médicament SELADELPAR GILEAD (seladelpar lysine dihydraté) apporte la preuve d'une amélioration biologique chez environ la moitié des patients traités 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 prurit sur le seul tiers des malades avec prurit modéré ou sévère à l'inclusion. Toutefois, il ne s'est pas comparé au traitement de référence actuel dans cette situation, le bézafibrate. Par conséquent, le médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 avril 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

séladelpar

SELADELPAR GILEAD 10
mg,

gélule

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- Cholangite biliaire primitive
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La CBP se caractérise par une inflammation et une destruction progressive des canalicules biliaires responsable d'une cholestase qui peut conduire à un prurit invalidant et à une cirrhose et ses complications. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare (prévalence d'environ 24,3 pour 100 000 habitants), chronique et progressive, caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie, le prurit et la fatigue étant des symptômes invalidants très fréquents.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée : le bézafibrate.

En cas de réponse inadéquate à l'AUDC, trois médicaments sont envisageables : le bézafibrate, l'acide obéticholique et l'élafibranor. Le bézafibrate est un traitement approprié dans la mesure où il est recommandé (PNDS 2021) sur la base de données scientifiques, disponible et largement prescrit. L'acide obéticholique (OCALIVA) n'est plus un traitement approprié, son AMM ayant été abrogée suite aux résultats négatifs de l'étude confirmatoire demandée dans le cadre de son AMM conditionnelle. L'élafibranor (IQIRVO) n'est pas encore disponible quoiqu'ayant la même indication AMM que SELADELPAR GILEAD et ayant obtenu un avis favorable pour sa prise en charge (avis du 29/01/2025).

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où la cholangite biliaire primitive évolue très lentement chez la majorité des patients sauf s'ils sont à un stade avancé (cirrhose) et qu'il existe un traitement approprié.

SELADELPAR GILEAD n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge sur la base des données disponibles compte tenu de l'absence d'efficacité établie à ce jour sur la fatigue, et sur le recours à la transplantation hépatique. Les résultats d'efficacité, en comparaison au placebo, portent sur un critère composite intermédiaire (phosphatases alcalines et bilirubinémie), dont l'effet sur la bilirubinémie n'est pas établi et celui sur la normalisation des phosphatases alcalines, très pertinent, est modéré. Il a montré un bénéfice sur la réduction du prurit sur le seul tiers des malades avec prurit modéré ou sévère à l'inclusion. Toutefois, il ne s'est pas comparé au traitement de référence actuel dans cette situation, le bézafibrate.

Le plan de développement est adapté avec les résultats attendus d'une étude de phase 3 contrôlée randomisée versus placebo portant sur un critère de jugement clinique.

Au total, et dans l'attente des données confirmatoires, il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude contrôlée de phase III CB8035-32048 (RESPONSE)	10
3.2.2 Etude non comparative CB8025-32048 (ASSURE, CSR)	15
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données du RCP	17
3.3.2 Données de l'étude d'extension en cours ASSURE	17
3.3.3 Plan de gestion des risques	17
3.4 Modification du parcours de soins	18
3.5 Programme d'études	18
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	23
5.2 Absence de traitement approprié	23
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	L'indication revendiquée pour la demande d'accès précoce est superposable à celle de l'AMM : « <i>traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC.</i> »
DCI (code ATC) Présentations concernées	séladelpar (code A05AX07) SELADELPAR GILEAD 10 mg, gélule – Flacon (PEHD), B/30 (CIP : 34009 303 089 2 9)
Laboratoire	GILEAD SCIENCES SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : AMM conditionnelle du 21/02/2025. Selon l'EPAR : « Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du seladelpar dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (UDCA) chez les adultes qui ont une réponse inadéquate à l'UDCA seul, ou en monothérapie chez les patients ne tolérant pas l'UDCA, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats finaux de l'étude clinique randomisée de phase III contrôlée par placebo (AFFIRM) pour évaluer l'efficacité et la sécurité du seladelpar sur les résultats cliniques à long terme chez les adultes atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) et de cirrhose compensée selon un protocole convenu. »
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes (PRS) en hépato-gastro-entérologie. Renouvellement non restreint. – Statuts particuliers • Médicament orphelin dans le traitement de la CBP (16/10/2017 ; Statut transféré de Cymabay Ireland Limited à Gilead Sciences Ireland UC, décision de la Commission Européenne du 11/10/2024). • Statut PRIME de l'EMA (16/10/2017) • Médicament d'exception (cf. DSS)
Posologie dans l'indication évaluée	10 mg/j par voie orale. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes delta (PPAR δ).
Mécanisme d'action	Selon le RCP : « le seladelpar est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes delta (PPAR δ), également appelé delpar. L'activation du PPAR δ réduit la synthèse des acides biliaires dans le foie via la régulation négative dépendante du facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) du CYP7A1, l'enzyme clé de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol, et en diminuant la synthèse et l'absorption du cholestérol. Ces actions entraînent une exposition hépatique réduite aux acides biliaires et une diminution des concentrations d'acides biliaires circulants.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	Aux Etats-Unis : – Le séladelpar (LIVDELZI) a une AMM (FDA) depuis le 14/08/2024 dans la CBP avec le libellé d'indication suivant : « treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults who have an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in patients unable to tolerate UDCA. » Ce libellé est superposable à celui en Europe. Le libellé d'AMM aux USA précise qu'il s'agit d'une indication approuvée dans le cadre d'une procédure accélérée ('Accelerated approval') basée sur la réduction des phosphatases alcalines. Aucune amélioration de la survie ou de la prévention des événements de décompensation hépatique n'a été démontrée. Le maintien de l'approbation pour cette indication peut être subordonné à la vérification et à la description du bénéfice clinique dans le cadre d'essais de confirmation. L'utilisation de LIVDELZI (séladelpar) n'est pas recommandée chez les patients qui ont ou développent une cirrhose décompensée (par exemple, ascite, saignement variqueux, encéphalopathie hépatique).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 26 mars 2025. • Date d'adoption : 26 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2,3,4,5}

Description de la maladie

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique auto-immune rare caractérisée par une destruction progressive et irréversible des canaux biliaires interlobulaires liée à une infiltration lymphocytaire.

Selon des recommandations de pratique clinique, le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux des trois critères diagnostiques suivants : une activité sérique élevée des phosphatases alcalines (PAL > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)), une preuve histologique avec lésions de cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires interlobulaires et la présence d'anticorps anti-mitochondriaux (AAM) à un titre de 1:40 ou plus. La biopsie hépatique n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic ; elle peut être utile néanmoins si le diagnostic n'est pas clair (pas d'AMA) ou en cas de caractéristiques suggérant un diagnostic concomitant ou alternatif (hépatite auto-immune, stéatohépatite non alcoolique (NASH)).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Environ 60 % des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. La plupart des patients deviennent symptomatiques dans les 10 ans suivant le diagnostic. Chez les patients non traités ou chez ceux qui ne répondent pas suffisamment à l'acide ursodésoxycholique (UDCA), la CBP évolue

¹ Cf. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Iqirvo. International non-proprietary name: seladelpar. Procedure No. EMEA/H/C/004692/0000. 12 December 2024. EMA/12861/2025

² Cf. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Iqirvo. International non-proprietary name: elafibanor. Procedure No. EMEA/H/C/006231/0000. 25 July 2024. EMA/372188/2024.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Cholangite Biliaire Primitive. Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes. Novembre 2021.

⁴ ALBI: association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires: <https://www.albi-france.org>

⁵ Orphanet : www.orpha.net

généralement vers une fibrose, une cirrhose, une insuffisance hépatique et le décès, à moins qu'une greffe du foie ne soit effectuée.

On peut distinguer trois étapes dans la progression de la CBP :

- **stade précoce** : patients généralement asymptomatiques malgré une lésion inflammatoire sous-jacente des petits canaux biliaires avec cholangite et de légères anomalies dans les tests biochimiques hépatiques sériques. Cette phase peut se poursuivre pendant des décennies.
- **stade intermédiaire** : avec des anomalies biochimiques et des symptômes cliniques de cholestase, les lésions sous-jacentes évoluant vers une ductopénie et une fibrose hépatique. Cette phase peut se poursuivre jusqu'à 10 ans ou plus.
- **stade avancé**, avec comme complications possibles : ictère, hypertension portale et insuffisance hépatique, se détériorant parfois sur une période de 2 à 4 ans et évoluant vers le décès lié au dysfonctionnement hépatique en l'absence de transplantation hépatique. Un carcinome hépatocellulaire peut survenir. La CBP peut être associée à une malabsorption des vitamines liposolubles liée à la diminution de sécrétion des acides biliaires.

Concernant les enzymes hépatiques : l'activité sérique des PAL augmente avec la progression de la maladie, tout comme la bilirubine au stade très avancé. Ces deux paramètres sont, dans la pratique clinique, associés à de moins bons résultats cliniques à long terme. Lorsque la CBP progresse, les ALAT et ASAT peuvent également être élevés en raison de lésions hépatocellulaires secondaires à la cholestase.

Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie. Prurit et fatigue sont les symptômes les plus fréquents :

- **le prurit affecte jusqu'à 70 % des patients et peut contribuer à une morbidité substantielle.** Étant donné que le prurit suit le rythme circadien et qu'il est souvent aggravé la nuit, les patients atteints de CBP peuvent également souffrir d'une diminution de la qualité du sommeil, ce qui entraîne une fatigue accrue et une altération de la qualité de vie. Le prurit peut survenir aux premiers stades de la maladie et peut persister même chez les patients présentant une réponse biochimique ou une normalisation de la PAL après un traitement par UDCA.
- **la fatigue affecte jusqu'à 80 % des patients et impacte négativement la qualité de vie.** La fatigue interfère souvent avec la capacité du patient à effectuer les activités de la vie quotidienne et se caractérise par une diminution des capacités mentales et physiques. La fatigue peut persister même après une transplantation hépatique.

Les autres symptômes courants possibles sont : syndrome sec, douleurs abdominales, arthralgies, syndrome des jambes sans repos, insomnie, dépression et dysfonctionnement cognitif.

Épidémiologie

La prévalence estimée de la CBP en Amérique du Nord, en Europe et dans la région Asie-Pacifique varie entre 1,91 et 40,2 pour 100 000 personnes ; l'incidence entre 0,23 à 5,31 pour 100 000 personnes, l'incidence augmentant en Amérique du Nord et en Europe.

Elle touche principalement les femmes (ratio femme/homme d'environ 9:1 ou moindre selon certaines études récentes). Généralement diagnostiquée entre 40 et 60 ans, les estimations mondiales suggèrent qu'une femme sur 1 000 âgée de plus de 40 ans vit avec une CBP.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations françaises (PNDS, 2021), européennes de l'EASL⁶ et américaines de l'AASLD⁷, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en 1^{ère} ligne chez les patients avec CBP associée à des anomalies des enzymes hépatiques quel que soit le stade de la maladie. Son efficacité est d'autant meilleure qu'il est débuté à un stade précoce de la maladie. Une réponse biologique insuffisante est définie par des PAL > 1,5N, ou des aminotransférases > 1,5N ou une bilirubine élevée (critères de Paris-2) après 6 à 12 mois de traitement par AUDC.

Le critère biochimique le plus pertinent aujourd'hui est la normalisation des phosphatases alcalines en particulier dans les formes avancées. Ce critère semble être actuellement le plus prédictif de la réponse clinique.

Le traitement de fond de 1^{ère} intention repose sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Les essais pivots se sont appuyés sur des critères biochimiques composites et l'efficacité de l'AUDC a été confirmée sur des critères cliniques (survie sans transplantation hépatique) par le suivi en ouvert à 4 ans de ces essais, ainsi que dans la cohorte multicentrique internationale (Global PBC Study Group, 3 900 patients suivis pendant une durée médiane de 8 ans : survie sans transplantation à 10 ans 79,7% dans le groupe traité versus 60,7% en l'absence d'AUDC ; Harms M et al J Hepatol 2019 71 : 357-65). Le profil de tolérance de l'AUDC est excellent avec un arrêt de traitement pour intolérance chez moins de 5% des patients. Néanmoins, 20 à 40% des malades ont une réponse biochimique insuffisante au traitement. Un traitement de 2^{ème} ligne peut alors être envisagé généralement en association à l'AUDC (sauf si l'AUDC est mal toléré par le patient).

Les médicaments de 2^{ème} ligne sont le bézafibrate et l'élafibranor (IQIRVO 80 mg, comprimé pelliculé):

- Le bézafibrate, utilisé hors AMM dans cette indication, a fait l'objet d'une étude comparative randomisée versus placebo de phase III⁸. Il est recommandé comme traitement de 2^{ème} ligne par la SNFGE et l'AFE⁹, et par l'AASLD. La posologie habituelle est de 400 mg/j. Son principal effet indésirable est la survenue de douleurs musculaires. Il est déconseillé en cas d'insuffisance rénale.
- L'élafibranor (IQIRVO) a obtenu une AMM conditionnelle en Europe dans « le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. » le 10/09/2024.
- L'acide obéticholique (OCALIVA, OCA) a également été « approuvé sous condition par l'EMA en 2016 sur la base des résultats du critère composite combinant concentration des phosphatases alcalines PAL et de bilirubine totale (BT) chez les patients atteints de CBP qui étaient des répondeurs inadéquats ou étaient intolérants à l'UDCA (RCP d'OCALICA 2023). En juin 2022, le RCP de l'UE a été révisé pour contre-indiquer son utilisation chez les patients atteints de CBP ayant une cirrhose décompensée (par exemple, Child-Pugh Classe B ou C) ou un événement de décompensation antérieur (RCP d'OCALIVA 2023). À la suite d'une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 visant à réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'OCA sur la base de l'échec des études post-approbation conçues pour confirmer le bénéfice clinique, l'autorisation de mise sur le marché d'OCALIVA a été révoquée en raison de l'échec

⁶ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67(1):145-172.

⁷ Lindor K et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69(1):394-419.

⁸ Corpechot C et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2018;378(23):2171-2181.

⁹ SNFGE AFEF. Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive. Février 2019.

de la démonstration d'effet sur des événements cliniquement importants. » L'AMM d'OCALIVA (acide obéticholique) a été abrogée le 27/11/2024¹⁰.

Au stade très avancé de la maladie, une transplantation hépatique est parfois nécessaire.

Il n'est pas démontré que le bézafibrate réduit la survenue des complications : la pertinence clinique des critères d'évaluation biochimique et leur valeur prédictive du bénéfice clinique restent à établir.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non / en cours
IQIRVO ¹¹ (élaflibranor) IPSEN PHARMA	Non	Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. (AMM conditionnelle du 19/09/2024)	29/01/2025 (inscription)	MODERE. Avis conditionné aux résultats de l'étude confirmatoire de phase 3 (étude ELFIDENCE CLIN-60190-454) requise par l'EMA (AMM conditionnelle).	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle, en association à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. Avis conditionné aux résultats de l'étude confirmatoire de phase 3 (étude ELFIDENCE CLIN-60190-454) requise par l'EMA (AMM conditionnelle).	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

Le bézafibrate (BEFIZAL), utilisée hors AMM dans le traitement de la CBP, est recommandée dans le traitement de la CBP en association avec l'AUDC en cas de réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2021 dans la CBP.

Au total, IQIRVO (élaflibranor) et BEFIZAL (bézafibrate bien qu'utilisé hors AMM) sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en 2^{ème} ligne de traitement (après l'AUDC) mais généralement en association à l'AUDC (intolérance à l'AUDC rare). Néanmoins, leur intérêt clinique sur les complications est incertain.

¹⁰ EPAR SELADELPAR GILEAD. EMA/12861/2025. 12 December 2024 (p11/190)

¹¹ Une autorisation d'accès précoce a été refusée à la spécialité IQIRVO (élaflibranor) dans l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2^{ème} ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur. Décision n° 2024.0367/DC/SEM du 19/12/2024.

➔ Traitements non-médicamenteux

La transplantation hépatique est une alternative non médicamenteuse de dernier recours, dans les cas graves avec cholestase majeure et hypertension portale.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC (acide ursodésoxycholelique), le bézafibrate (hors AMM) contribue partiellement à la couverture du besoin médical. L'élafibranor (IQIRVO, co-développement avec SELADELPAR GILEAD), récemment évalué par la commission de la transparence, n'est pas encore disponible. Il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments ayant des profils d'efficacité et de tolérance améliorés dans le traitement de la CBP.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le choix d'une dose quotidienne de seladelpar de 10 mg dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) a été fait sur la base des résultats d'efficacité en faveur de cette dose par rapport à celle de 5 mg dans deux études contrôlées randomisées versus placebo : une **étude de phase II CB8025-21629 ouverte** d'une durée de 52 semaines et une **étude de phase 3 versus placebo CB8025-31735 (ENHANCE)** d'une durée de 3 mois¹². La dose 10 mg a montré des améliorations dose-dépendantes des marqueurs de cholestase, de l'inflammation et des marqueurs métaboliques, et une supériorité en termes de normalisation des PAL et de réduction du prurit chez les patients atteints de CBP. Par ailleurs, les profils de tolérance des deux dosages ont été jugés similaires.

L'évaluation de SELADELPAR GILEAD 10 mg, gélule (séladelpar) dans le traitement de la CBP chez l'adulte repose principalement sur une **étude de supériorité de phase 3 CB8025-32048 (RESPONSE ; [04/2021 – 08/2023], NCT04620733)** randomisée, en double aveugle versus placebo, multicentrique, d'une durée de 52 semaines chez des patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC.

Une **étude d'extension de phase 3 CB8025-31731-RE (ASSURE ; [02/2021 – 11/2028], NCT03301506)** non comparative, ouverte, multicentrique évaluant l'innocuité et la tolérance à long terme (60 mois) du séladelpar chez les patients atteints de CBP¹³ est en cours. Des résultats intermédiaires de tolérance sont disponibles à 24 mois, ceux à 3 ans et les résultats exploratoires d'efficacité à 30 mois ont fait l'objet d'une présentation lors du congrès de l'AASLD. **Les résultats finaux sont prévus pour fin 2028.**

¹² L'étude CB8025-31735 est une étude de phase 3 en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, avec un plan de traitement en groupes parallèles de 52 semaines à doses croissantes (placebo, seladelpar 5 mg une fois par jour [avec titration en aveugle des non-répondeurs à 10 mg une fois par jour au mois 6], seladelpar 10 mg une fois par jour). Cette étude devait être une étude pivot pour évaluer la sécurité du seladelpar et son effet sur les marqueurs biochimiques et autres de la cholestase et sur le prurit chez les sujets atteints de CBP qui avaient une réponse inadéquate ou une intolérance à l'UDCA. Pour les sujets qui ont toléré l'UDCA, le seladelpar a été administré en complément du traitement standard par l'UDCA. Pour les sujets ayant une intolérance à l'UDCA, le seladelpar a été administré en monothérapie. L'étude a été interrompue prématurément en raison des résultats histologiques de fin de traitement dans une étude de phase 2 concomitante sur le seladelpar chez les sujets atteints de NASH. Le 25/11/2019, par mesure de précaution jusqu'à ce que les résultats histologiques de l'étude NASH soient compris, l'étude a été suspendue et les sujets ont arrêté le traitement avec le médicament à l'étude. Le 20/12/2019, l'étude a été arrêtée.

¹³ Une fois la période de traitement terminée, les sujets étaient invités à s'inscrire à une étude ouverte à long terme (CB8025-31731-RE) dans laquelle chaque sujet devait recevoir du seladelpar, et les sujets préalablement randomisés sous placebo devaient commencer le traitement par seladelpar. Les sujets qui ont interrompu le traitement médicamenteux de l'étude pour toute raison autre qu'un résultat clinique de la CBP pouvaient rester dans l'étude sans prendre le médicament de l'étude. Pour les sujets qui ont refusé de rester dans l'étude sans prendre le médicament de l'étude ou qui n'ont pas participé à l'étude à long terme, un appel téléphonique a été effectué pour connaître les résultats de la CBP sur une base annuelle jusqu'à la LSLV.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude contrôlée de phase III CB8035-32048 (RESPONSE)¹⁴

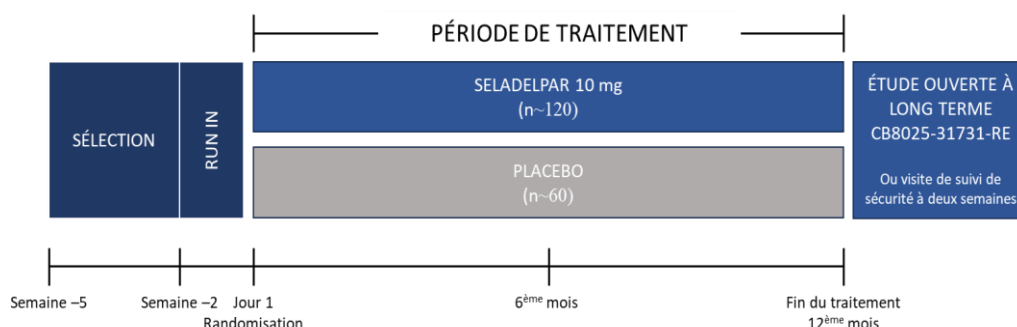
Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative versus placebo, randomisée en 2 groupes parallèles (2:1), en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du séladelpar 10 mg x 1/j par rapport au placebo en termes d'amélioration des marqueurs de cholestase (phosphatase alcaline : PAL ; bilirubine totale : BT) et du prurit chez les patients adultes (18 – 75 ans) atteints de CBP ayant une réponse inadéquate après au moins 1 an de traitement ou une intolérance à l'AUDC, après 12 mois (52 semaines) de traitement.

L'étude a été conduite dans 164 centres dans 27 pays (dont 4 centres situés en France). Elle a débuté le 21/04/2021 (1^{er} patient randomisé), s'est terminée le 11/08/2023 (dernière visite du dernier patient inclus) ; l'analyse principale (date d'extraction des données pour l'analyse principale) a été faite le 30/08/2023.

À l'issue de la phase comparative, les patients ont été invités à participer à une étude ouverte de suivi à long terme (CB8025-31731-RE) dans laquelle chaque patient devait recevoir du séladelpar (les patients précédemment randomisés sous placebo devaient débuter le traitement par séladelpar). Les patients refusant de participer à ce suivi ont eu une visite de suivi de sécurité 2 semaines (14 jours +3) après la dernière dose du médicament de l'étude.

Figure 1 : Schéma de l'étude RESPONSE



Les patients atteints de CBP avancée (selon les critères de Rotterdam : albumine < limite inférieure de la normale, LIN et bilirubine totale > 1.0 x LSN) ou en cas de cirrhose avec complications¹⁵ n'ont pas été inclus dans cette étude.

Au cours de l'étude, 8 (12,3 %) patients du groupe placebo et 10 (7,8 %) patients du groupe séladelpar ont arrêté le traitement ; 8 (12,3 %) patients du groupe placebo et 11 (8,6 %) patients du groupe séladelpar ont abandonné l'étude. **Un total de 174 sur 193 patients randomisés (90,2 %) ont terminé l'étude. Un total de 102 (52,8 %) patients de l'étude ont eu au moins une déviation importante au protocole ou aux bonnes pratiques cliniques (BPC) ; les plus fréquentes ont concerné l'administration/dispensation du traitement de l'étude (52,8 %).**

Traitements reçus

¹⁴ Cf. Table 37 : summary of efficacy for trial CB8025-32048 (RESPONSE). P116-131, Assessment Report, EMA, 12/12/2024.

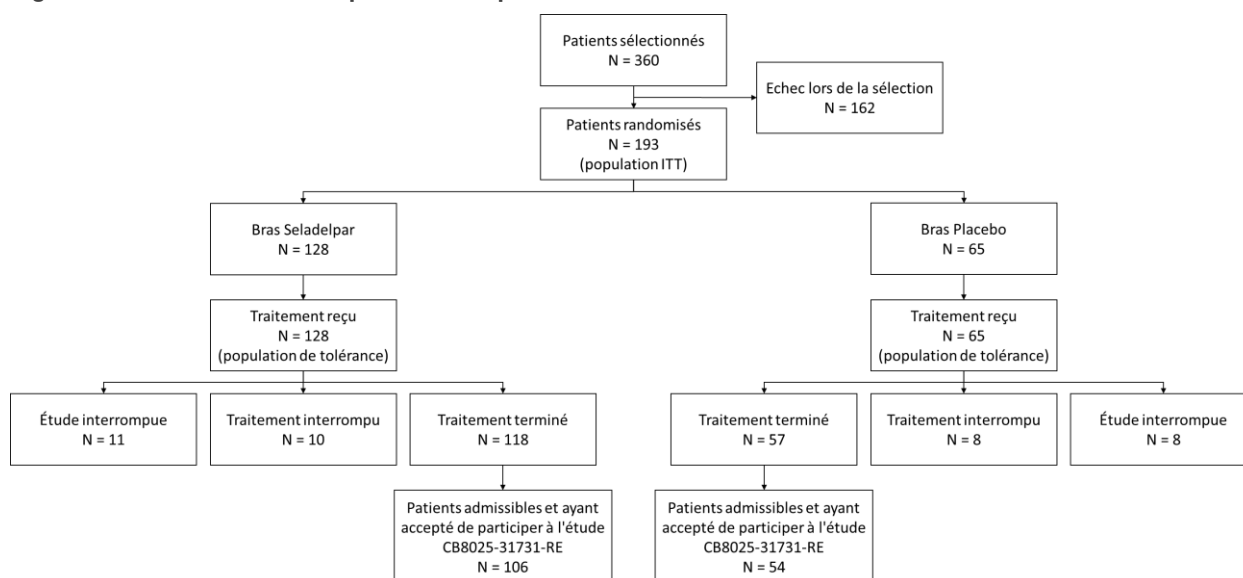
¹⁵ Patients avec notamment antécédents de transplantation hépatique, patient actuellement sur la liste des transplantations hépatiques ou score Model for End-Stage Liver Disease (MELD) actuel ≥ 12 ; Complications de l'HTP, incluant les varices œsophagiennes connues, les antécédents de saignements variqueux ou d'interventions associées, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique ; cirrhose avec complications, y compris les antécédents ou la présence de péritonite bactérienne spontanée, de carcinome hépatocellulaire ou de syndrome hépatorénal.

Un total de 193 patients sur 360 sélectionnés (128 dans le groupe séladelpar et 65 dans le groupe placebo) a été randomisé (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir 10 mg/j de séladelpar ou un placebo. La randomisation a été réalisée de manière centralisée via un système interactif de réponse en ligne (IWRS) et stratifiée selon le taux de PAL (< 350 U/L versus $\geq$ 350 U/L) et le score NRS de prurit (< 4 versus $\geq$ 4). Aucun nombre spécifique de sujets n'était prévu pour chaque strate, mais le protocole rapportait **qu'un total de 48 patients avec un score de prurit modéré à sévère (NRS $\geq$ 4) permettait d'atteindre une puissance $\geq$ 80% pour détecter une différence de 2 points ou plus entre les groupes de traitement**. Le rapport d'étude indique qu'un total de 11 sujets (séladelpar 10 [7,8 %] ; placebo 1 [1,5 %]) ont été classés dans une strate incorrecte à l'entrée dans l'étude mais sans incidence notable sur les résultats.

Co-traitements possibles/impossibles : le médicament de l'étude a été administré en complément d'un traitement standard à l'AUDC pour les patients qui toléraient l'AUDC. **Les patients ne devaient pas recevoir les médicaments suivants** : acide obéticholique, fibrates (fénofibrate, **béza**fibrate), colchicine, méthotrexate, azathioprine ou corticostéroïdes systémiques à long terme (> 2 semaines), traitements immunosuppresseurs (ex : cyclosporine, tacrolimus).

Population de l'étude

Figure 2 : Flow-chart de la disposition des patients – Etude RESPONSE



ITT = analyse en intention de traiter.

Les principales caractéristiques des patients (démographiques, cliniques et biochimiques) ont été similaires entre les 2 groupes séladelpar et placebo.

L'âge moyen des patients était de 56,7 ($\pm$ 9,7) ans, avec une majorité de femmes (94,8 %).

La durée moyenne depuis le diagnostic de la CBP était de 8,2 ($\pm$ 6,70) ans dans le groupe séladelpar et 8,6 ($\pm$ 6,46) ans dans le groupe placebo. Les concentrations sériques moyennes des PAL de 314 U/L, de bilirubine totale de 0,758 mg/dL, de transaminases, respectivement ALAT et ASAT, de 47,7 U/L et 40,3 U/L, de γ -GT de 275,3 U/L et d'albumine de 4,1 g/dL. La majorité des patients (83,4 %) étaient positifs aux anticorps anti-mitochondries et le score MELD moyen était de 6,8.

Etat d'avancement de la maladie : le score de Rotterdam de la maladie reflétait **une maladie légère chez la grande majorité des patients inclus** (86,0 % de l'effectif ; 82,8 % dans le groupe séladelpar et 92,3 % dans le groupe placebo). **La maladie était modérément avancée chez 14 % des patients** [17,2 % dans le groupe séladelpar et 7,7 % dans le groupe placebo]. Aucun patient n'a été recruté avec un score de Rotterdam reflétant une maladie avancée ou avec un score MELD $\geq$ 12 ; 27 patients

(14 %) avaient une cirrhose de stade précoce (Child-Pugh A), aucun une cirrhose de classe Child-Pugh B ou C.

Prurit à l'inclusion : la valeur moyenne initiale du score de prurit NRS était de 3,0 dans les deux groupes de traitement. **A l'inclusion, 49 patients du groupe séladelpar et 23 du groupe placebo avaient un prurit modéré à sévère (population Prurit Modéré à Sévère, PMS).**

Autres traitements reçus à l'inclusion

La plupart des patients (93,8 %) recevaient l'AUDC ; 12 patients (soit 6,2 %) étaient intolérants à l'AUDC. **La plupart n'avaient pas reçu de traitement antérieur par acide obéticholique et/ou fibrates (82,9 %)** : 12 patients (6,2 %) avaient reçu des fibrates [7 (5,5 %) dans le groupe séladelpar et 5 (7,7 %) dans le groupe placebo].

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est un critère de réponse biochimique, supposé intermédiaire¹⁶ et composite évalué à 12 mois dans la population en intention de traiter (ITT). La réponse a été définie par l'atteinte de 3 critères biochimiques : concentration des PAL < 1,67 x LSN ; diminution des PAL d'au moins 15 % et concentration en bilirubine totale ≤ 1,0 x LSN.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

1. Le pourcentage de patients ayant une normalisation des PAL à 12 mois ($\text{PAL} \leq 1,0 \times \text{LSN}$)
2. La variation par rapport à l'inclusion du score de prurit NRS à 6 mois chez les patients dont le score NRS à l'inclusion était ≥ 4 (Population PMS).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont exploratoires. Il s'agissait notamment des critères suivants :

- première apparition d'un des EVE liée à la CBP suivants : décès ; transplantation hépatique ; score MELD ≥ 15 pour au moins 2 visites consécutives ; ascite nécessitant un traitement ; hospitalisation pour une nouvelle apparition ou une récurrence (saignement variqueux, encéphalopathie hépatique (score de West Haven ≥ 2), péritonite bactérienne spontanée (confirmée par culture à partir d'une paracentèse diagnostique)) ;
- proportion de patients répondeurs à 6 mois, proportion de patients ayant une normalisation des PAL à 6 mois ; proportion de sujets avec $\text{PAL} < 1,67 \times \text{LSN}$ et $\text{PAL} < 1,5 \times \text{LSN}$ à 6 et 12 mois ;
- proportion de sujets avec une diminution du score NRS ≥ 2 , NRS ≥ 3 ou NRS ≥ 4 chez les sujets avec un NRS initial ≥ 4 à chaque visite ; variations par rapport à la valeur initiale du score NRS du prurit chez les sujets avec un NRS initial ≥ 4 à 3 et 12 mois ; variation par rapport à l'inclusion de la mesure de la qualité de vie selon le questionnaire PBC-40 QoL à chaque visite (score total et score par domaine) ;
- variation par rapport à la valeur initiale des scores de risque du UK-PBC et du Global PBC Study Group à chaque visite ;

¹⁶ Extraits Assessment Report, EPAR, EMA : ' The primary endpoint was a composite of cholestatic biomarkers (ALP and bilirubin) and the same endpoint has been used in previous studies for PBC, including Ocaliva, which achieved a conditional approval for PBC treatment 2016. Although the applicant has provided a thoroughly overview regarding literature data to support the validity of the biochemical primary endpoint to act as a surrogate for clinical endpoints, no new information is presented that contradict the statement in the EMA reflection paper regarding PBC that "at present, it has only been demonstrated for the natural history, as well as for UDCA, that the reduction of ALP and bilirubin leads to an overall improved outcome with regard to the development of end-stage liver disease, decompensation, liver transplantation and death. Whereas on one hand a primary endpoint based on these markers is considered acceptable, on the other hand it needs to be supported by additional secondary clinical endpoints. ... **The demonstrated beneficial effect of Seladelpar Gilead in the treatment of PBC is mainly based on a biochemical surrogate endpoint that has a reasonably likelihood to translate into benefits in terms of clinical outcomes. The applicant has initially applied for a full marketing authorisation claiming that the submitted data can be considered as comprehensive. This was not agreed by the CHMP considering that the clinical relevance of the effect seen on biochemical response in relation to liver related endpoints needs to be confirmed for Seladelpar Gilead.** "

- variations absolues et relatives des ALAT, ASAT, GGT, BT (totale, directe et indirecte) et de la 5'-nucléotidase à chaque visite ;

Hypothèses postulées sur les effets traitement

- Critère principal sur la réponse biochimique à 12 mois : le taux de réponse pour le groupe placebo a été estimé à 20 % et à 55 % pour le groupe seladelpar 10 mg. Une taille d'échantillon de 180 sujets a été calculée sur la base d'un test bilatéral d'égalité des proportions binomiales basé sur le test exact de Fisher avec alpha à 0,05 pour fournir une puissance > 90 % pour détecter une différence entre le seladelpar 10 mg et le placebo.
- Critère secondaire clé de normalisation des PAL : le taux de réponse pour le placebo et le seladelpar a été estimé à 2,5 % et 25,5 % respectivement. Une taille d'échantillon de 180 sujets a été calculée sur la base d'un test exact de Fisher bilatéral avec alpha à 0,05 pour fournir une puissance > 90 % pour détecter une différence entre le groupe seladelpar et le groupe placebo.
- Critère secondaire clé de changement par rapport à la valeur initiale du score NRS de prurit hebdomadaire à 6 mois : une taille d'échantillon de 48 sujets a été calculée sur la base d'un test t bilatéral à 2 échantillons avec un niveau de signification de 0,05 et un écart type commun estimé à 2. Selon ces hypothèses, le test fournirait une puissance > 80 % pour détecter une différence de traitement ≥ 2 entre les groupes seladelpar 10 mg et placebo.

Résultats d'efficacité du critère de jugement principal et les deux critères secondaires (avec gestion du risque alpha global maintenu à 5%)

Le seladelpar a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de patients ayant une réponse biochimique au 12ème mois : le pourcentage de répondants à 12 mois a été de 61,7% dans le groupe seladelpar vs de 20,0% dans le groupe placebo, soit une différence absolue $\Delta = 41,7$ %, IC_{95%} [27,7 ; 53,4] ; $p < 0,0001$.

La supériorité du seladelpar a été également établie en comparaison au placebo sur les deux critères de jugement secondaire hiérarchisés : la proportion de patients ayant une normalisation des PAL à 12 mois, et la variation par rapport à l'inclusion du score de prurit NRS à 6 mois.

Tableau 1 : critère de jugement principal et critères de jugement secondaires hiérarchisés – Etude RESPONSE (population ITT)

	Groupe placebo	Groupe séladelpar
Critère de jugement principal (population ITT)		
Nombre de patients (N)	65	128
Patients présentant une réponse biochimique au 12ème mois, n (%), [IC95%]	13 (20,0) [10,3 ; 29,7]	79 (61,7) [53,3 ; 70,1]
Différence de risque [IC95%] ; p-value	41,7 [27,7 ; 53,4] ; p < 0,0001	
Réponse par indicateur du critère biochimique au 12ème mois, n (%)		
PAL < 1,67 x LSN	17 (26,2)	84 (65,6)
≥ 15 % de diminution des PAL	21 (32,3)	107 (83,6)
Bilirubine totale ≤ 1,0 × LSN	50 (76,9)	104 (81,3)
Critère de jugement secondaire n°1 (population ITT)		
Nombre de patients (N)	65	128
Patients avec normalisation des PAL au 12ème mois, n (%), [IC95%]	0	32 (25,0)

	Groupe placebo	Groupe séla-delpar
	[0,0 ; 0,0]	[17,5 ; 32,5]
Différence de risque, [IC _{95%}] ; p-value	25,0 [18,3 ; 33,2] ; p < 0,0001	
Critère de jugement secondaire n°2 (population PMS)		
Score de prurit NRS à l'inclusion, nombre de patients (n)	23	49
Moyenne (écart-type)	6,6 (1,44)	6,1 (1,42)
Médiane	7,1	5,9
[Minimum ; Maximum]	[4 ; 9]	[4 ; 9]
Variation par rapport à l'inclusion du score de prurit NRS à 6 mois, nombre de patients (n)	20	45
Moyenne (écart-type)	-1,9 (1,96)	-3,1 (2,07)
Médiane	-1,9	-2,9
[Minimum ; Maximum]	[-6 ; 1]	[-8 ; 2]
Moyenne des moindres carrés (écart-type)	-1,7 (0,41)	-3,2 (0,28)
Différence de la moyenne des moindres carrés, [IC _{95%}] ; p-value	-1,5 [-2,5 ; -0,5] ; p = 0,0047	

PAL = Phosphatases alcalines ; LSN = Limite supérieure à la normale.

Remarques

Les analyses de sensibilité et les analyses pré-spécifiées exploratoires en sous-groupes sont cohérentes avec l'analyse principale pour les 3 critères. Toutefois, l'analyse exploratoire dans les sous-groupes stratifiés selon la concentration de PAL suggère une perte de réponse (critère principal de jugement) dans le sous-groupe avec PAL > 350 UI, et pas de normalisation des PAL (premier critère secondaire hiérarchisé) dans ce sous-groupe.

Une première analyse post-hoc (Congrès AASLD, 2024¹⁷) de l'évolution du prurit à 12 mois dans la population PMS suggère une réduction du score NRS > 3 points plus fréquente (46,9% versus 21,7%) et une résolution du prurit plus fréquente (26% vs 0%) dans le groupe seladelpar. Une autre analyse post-hoc (Villamil A et al. Congrès AASLD 2024) suggère que l'incidence du prurit serait supérieure dans le groupe placebo (27%) que sous seladelpar (0%) dans le sous-groupe de patients sans prurit à l'inclusion. Mais compte tenu de la méthodologie utilisée rendant ces données exploratoires, de la taille très limitée des effectifs évalués, aucune conclusion robuste ne peut être tirée de ces deux sous-analyses. A noter par ailleurs que dans le sous-groupe stratifié de 72 patients dont le score de prurit était élevé à l'inclusion, ce score à l'inclusion (médian et moyen) était plus bas dans le groupe expérimental.

Qualité de vie

¹⁷ Kremer A. E., Levy, C., Mayo, M. J. Attenuation, Near Resolution, and Prevention of Pruritus in Patients With Primary Biliary Cholangitis Treated With Seladelpar: A Secondary Analysis of Patterns of Pruritus Change in the RESPONSE Trial. (2024).

La qualité de vie des patients a été évaluée de façon exploratoire dans l'étude RESPONSE, à l'aide du questionnaire PBC-40¹⁸ et du questionnaire 5-D Itch Scale¹⁹. Aucun changement significatif dans les scores totaux du questionnaire PBC-40 QoL n'a été observé dans l'un des deux groupes de traitement au cours de l'étude. Les données suggèrent un effet sur les démangeaisons en faveur du séladelpar par rapport au placebo, mais pas sur la fatigue ou les troubles du sommeil.

Compte tenu du caractère exploratoire des analyses, de la taille réduite des effectifs, aucune conclusion robuste ne peut être tirée.

3.2.2 Etude non comparative CB8025-32048 (ASSURE, CSR)

Cette étude [02/2021 – 11/2028] multicentrique (113 centres dans 25 pays), non comparative, conduite en ouvert chez des patients atteints de CBP a pour objectif principal d'évaluer l'innocuité et la tolérance à long terme (60 mois) du séladelpar²⁰. Les patients inclus ont précédemment participé à une étude avec le séladelpar (CB8025-21629, CB8025-31731, CB8025-31735, RESPONSE ou CB8025-21838). Ils ont reçu soit le séladelpar en association à l'AUDC, soit le séladelpar en monothérapie chez ceux intolérants à l'AUDC. Des résultats intermédiaires de tolérance (à 2 ans et à 3 ans et d'efficacité à 30 mois) ont été présentés au congrès de l'AASLD, mais les résultats finaux sont attendus pour fin 2028. La durée prévue de l'étude est de 5 ans maximum – à date, des résultats intermédiaires sont disponibles jusqu'à 30 mois. Le 1^{er} patient a été inclus le 12/02/2021 (dernier patient inclus en cours à la date de soumission du dossier). Les critères de non-inclusion s'appliquent aux patients ayant subi une interruption de séladelpar de plus de 4 semaines avant le jour 1 de cette étude et aux patients ayant participé à l'étude CB8025-21838, indépendamment de l'interruption de séladelpar. Parmi ces critères, figurent la survenue d'un EI lié au traitement ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude dans une étude précédente sur la CBP avec séladelpar ; des concentrations ASAT > 3 × LSN et ALAT > 3 × LSN et de Bilirubine totale > 2 × LSN ; Score MELD ≥ 12 ; CBP avancée selon les critères de Rotterdam (albumine < LSN et bilirubine totale > LSN) ; l'utilisation actuelle de fibrates d'acide obétychologique ou dans les 3 mois précédant la sélection.

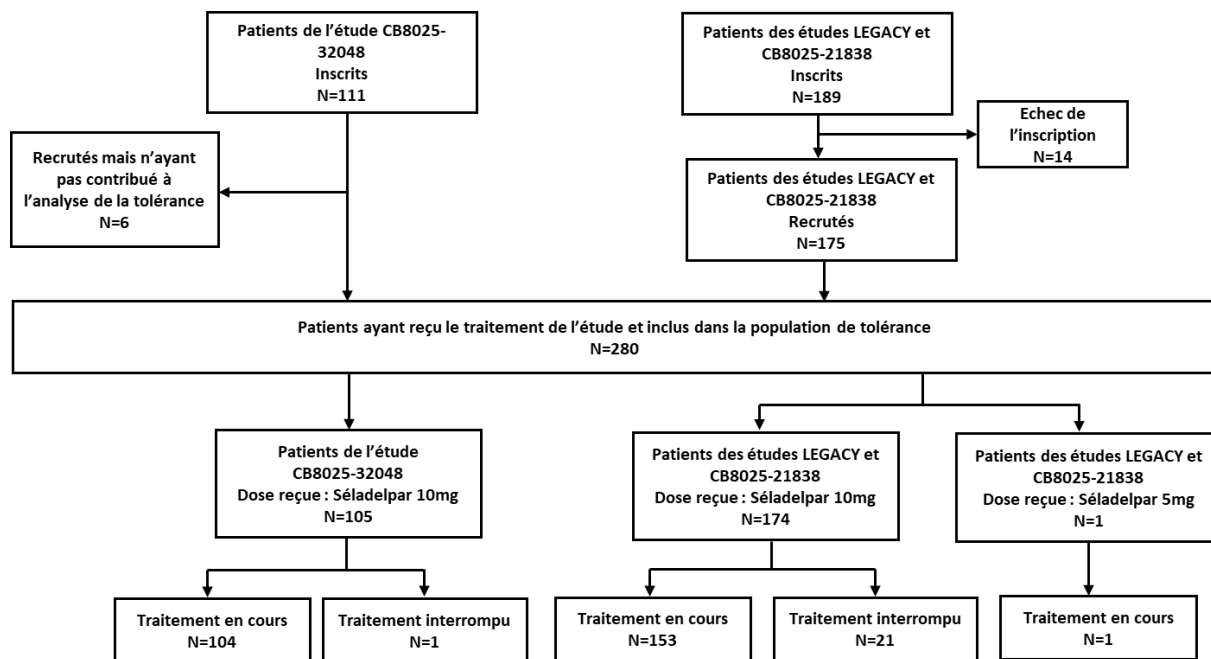
A la date d'extraction des données du 29/06/2023 pour cette analyse intermédiaire, parmi les 286 patients inscrits dans l'étude, 280 ont été inclus dans la population de tolérance, définie comme la population des patients ayant reçu au moins une fois le traitement de l'étude. Parmi eux, 111 provenaient de l'étude RESPONSE et ayant débuté l'étude par un traitement séladelpar 10 mg, et 175 patients provenaient des études LEGACY et CB8025-21838, dont 174 ayant débuté un traitement par séladelpar 10 mg et 1 patient par séladelpar 5 mg.

¹⁸ Le score PBC-40 est composé de 43 questions réparties en 10 items.

¹⁹ Le questionnaire 5-D Itch Scale est un questionnaire multidimensionnel de 5 dimensions concernant le degré de l'atteinte (ou son intensité), la durée des démangeaisons, l'évolution (aggravation ou diminution des démangeaisons), l'incapacité conséquente (évaluée sur diverses composantes, à savoir le sommeil, les activités et relations sociales, le travail / l'école) et la répartition corporelle.

²⁰ Aucune analyse statistique n'a été planifiée. La description du nombre et de la proportion de patients ayant eu des EI et des EIG est présentée selon le codage MedRA (version 24.0), la sévérité des EI est évaluée selon le NCI CTCAE version 5.0.

Figure 4 : Flow-chart de la disposition des patients – Etude ASSURE



A la date d'extraction des données, 22 (7,9 %) patients avaient interrompu le traitement. Les causes d'arrêt les plus fréquentes ont été la résiliation du centre inscrit par le promoteur (7 patients), un retrait de consentement du patient (3 patients) et la survenue d'EI (3 patients). A noter que 79 (28,2 %) patients ont eu au moins une déviation protocolaire significative, le plus souvent du fait d'erreurs de procédures ou d'évaluation (14,3 %), d'administration ou de dispensation du traitement (10,4 %), d'observance au traitement (4,6 %) et de planification des visites (4,6 %).

L'âge moyen des patients était de 58,6 ($\pm$ 9,76) ans, avec une majorité de femmes (94,3 %). La durée moyenne entre le diagnostic de la CBP et l'inclusion était de 10,7 ans. Selon le score de Rotterdam, la CBP avait une gravité légère chez 83,6 % des patients, les patients cirrhotiques représentant 16,4 % de la population totale de l'étude (44, soit 15,7 % ayant une cirrhose de stade précoce à l'inclusion et 2 (0,7 %) une cirrhose de classe Child-Pugh B). Les concentrations sériques moyennes de PAL étaient de 249,8 U/L, de bilirubine totale de 0,732 mg/dL, de transaminases, respectivement ALAT et ASAT, de 39,6 U/L et 36,8 U/L, de γ -GT de 201,5 U/L et d'albumine de 4,1 g/dL. Concernant les antécédents de traitement, 38 (13,6 %) patients avaient reçu de l'acide obéticholique avant leur inclusion et 16 (5,7 %) des fibrates.

Résultats d'efficacité (pas de groupe contrôle, exploratoires)

Après 30 mois de traitement par seladelpar, une normalisation des PAL a été rapportée chez 15 patients sur 37, une réponse biochimique chez 204 patients sur 280 après 12 mois de suivi, chez 90 patients sur 124 après 24 mois de suivi et chez 30 sur 37 patients après 30 mois de suivi.

3.3 Profil de tolérance

Exposition au seladelpar : dans l'étude pivot contrôlée par placebo, parmi les 193 patients atteints de CBP randomisés, 128 ont reçu seladelpar 10 mg x1/j et 65 un placebo pendant 1 an.

Un total de 379 patients atteints de CBP ont été exposés à 10 mg de seladelpar pendant $\geq$ 26 semaines (6,5 mois). Parmi eux, 314 patients atteints de CBP ont été exposés pendant $\geq$ 52 semaines. De plus, 124 patients ont été exposés en continu à 10 mg de seladelpar pendant $\geq$ 2 ans dans une étude non contrôlée, dont 24 avaient reçu un traitement pendant 3 ans.

3.3.1 Données du RCP

Selon les données des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs abdominales (11,1 %), céphalées (7,2 %), nausées (6,5 %) et distension abdominale (3,9 %). Ces effets indésirables étaient non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du séladelpar. A noter que des augmentations dose-dépendantes des transaminases sériques (aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT]) ont été observées chez des patients recevant des doses plus élevées de séladelpar. Il est recommandé d'effectuer une évaluation clinique et biologique à l'instauration du traitement par séladelpar, puis de surveiller conformément à la pratique clinique habituelle. Si les résultats biochimiques hépatiques s'aggravent et/ou un dysfonctionnement hépatique est observé, une interruption temporaire du séladelpar est préconisée, et l'arrêt définitif en cas de nouvelle aggravation des résultats des tests hépatiques consécutive à la reprise du séladelpar (rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

3.3.2 Données de l'étude d'extension en cours ASSURE

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme (60 mois) du séladelpar, en association à l'AUDC ou en monothérapie, chez les patients atteints de CBP. L'étude est non comparative. Les patients ont reçu 10 mg/j de séladelpar ou 5 mg/j (si problèmes de tolérance).

La taille de l'échantillon a été déterminée en tenant compte du nombre de patients ayant participé aux études achevées sur la CBP (CB8025-21629, CB8025-31735 ou CB8025-31731), aux études actuelles sur la CBP (RESPONSE ou CB8025-21838), ou aux futures études sur la CBP étudiant le séladelpar, et dont les patients sont éligibles et volontaires pour participer à l'étude ASSURE. Sur la base de ces éléments, il a été estimé que 500 patients atteints de CBP étaient susceptibles de participer à l'étude ASSURE.

Les données rapportées de cette analyse intermédiaire concernent 280 patients avec une durée d'exposition moyenne de 55,1 ($\pm$ 34,39) semaines. Parmi eux, 6,1 % des patients ont subi une interruption de dose, le plus fréquemment à cause de la survenue d'EI (4,3 % des patients).

Un total de 181 (64,6 %) patients a eu des EI. Des EIG ont été rapportés chez 18 (6,4 %) patients, aucun considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

Par classe de système d'organe, les EI les plus fréquents ($\geq$ 15 % des patients) ont été les infections/infestations (34,3 %), les troubles gastro-intestinaux (25,7 %) et les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (17,9 %). Les EI les plus fréquents ($\geq$ 5 % de l'ensemble des patients) ont été les suivants : infections au COVID-19 (13,9 %), prurit (9,3 %), rhinopharyngite (5,7 %), infections des voies urinaires (5,7 %), nausées (5,4 %) et diarrhée (5,0 %).

Des EI considérés liés au traitement, ont été rapportés chez 40 patients (14,3 %), les plus fréquents ($\geq$ 1%) étant les suivants : nausées (3,2 %), prurit (3,2 %), diarrhée (2,1 %), distension abdominale (1,1 %), douleurs abdominales basses (1,1 %), fatigue (1,1 %) et céphalées (1,1 %).

3.3.3 Plan de gestion des risques

Le Plan de Gestion des Risques européen (PGR version 1.0) de SELADELPAR GILEAD a été approuvé par l'EMA le 20/02/2025, et s'appuie sur des données cumulatives s'arrêtant au 31/01/2024 :

Risques importants identifiés	Aucun.
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité
Informations manquantes	Utilisation en cours de la grossesse Sécurité au long cours Utilisation chez des patients ayant une atteinte hépatique modérée (Child-Pugh B)

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée (CBP)

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude CB8025-41837 (AFFIRM) ^{21,22}	Le maintien de l'AMM conditionnelle est conditionné par l'EMA à la confirmation d'un bénéfice établi dans une étude de phase III (AFFIRM) : il s'agit d'une étude comparative versus placebo, randomisée, double aveugle, multicentrique. C'est une étude à durée déterminée de 3 ans conduite auprès de patients atteints de cirrhose compensée et de CBP. Selon le demandeur, elle permettra de recueillir des données supplémentaires chez les patients atteints d'une maladie avancée, notamment sur les marqueurs de cholestase et les résultats cliniques. Les préoccupations de sécurité décrites dans le plan de gestion des risques (PGR) seront également abordées dans cette étude sur 156 semaines de traitement par rapport au placebo : hépatotoxicité ; Utilisation chez les patients atteints de CBP ayant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), et sécurité à long terme.(cf. EPAR). Les sujets atteints de cirrhose CP-A seront randomisés pour recevoir 10 mg de seladelpar une fois par jour ou un placebo. Les sujets atteints de cirrhose CP-B commenceront à une dose de seladelpar à déterminer (10 mg ou dose inférieure) sur la base des données de l'étude CB8025-21838 sur l'insuffisance hépatique de la CBP. L'objectif principal est d'évaluer l'effet du seladelpar par rapport au placebo sur la survie sans événement (SSE). L'EFS est définie comme le temps écoulé entre le début du traitement et la première apparition de l'un des événements jugés suivants jusqu'à la semaine 156 : décès quelle qu'en soit la cause, transplantation hépatique, score du modèle de maladie hépatique en phase terminale (MELD) ≥ 15, ascite nécessitant un traitement, hospitalisation pour l'un des événements admissibles suivants : saignement variqueux œsophagien ou gastrique ; encéphalopathie hépatique (score de West Haven ≥ 2) ; péritonite bactérienne spontanée confirmée ; progression vers le score de Child-Pugh (CP)-C.	En cours. Débuté le 07/09/2023 Résultats attendus en août 2030.

²¹ Clinical Trial. Study Details | Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Compensated Cirrhosis | ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06051617> (2024).

²² The CHMP considers the following measures necessary to address the missing efficacy data in the context of a conditional MA. In order to confirm the efficacy and safety of seladelpar in the treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults who have an inadequate response to UDCA alone, or as monotherapy in those unable to tolerate UDCA, the MAH shall conduct and submit the final results of the phase III randomised, placebo- controlled clinical study (AFFIRM) to evaluate the efficacy and safety of seladelpar on long-term clinical outcomes in adults with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and compensated cirrhosis according to an agreed protocol.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
	Environ 192 sujets seront randomisés (128 sous seladelpar et 64 sous placebo). L'inclusion des sujets atteints de TB $< 2 \times$ LSN sera plafonnée à 60 % de tous les sujets randomisés 2:1 (seladelpar : placebo). La randomisation sera stratifiée en fonction des valeurs initiales de TB (TB $< 2 \times$ LSN contre TB $\geq 2 \times$ LSN mais $< 5 \times$ LSN). On s'attend à ce qu'environ 192 sujets (rapport 2:1 de seladelpar : placebo) soient nécessaires pour accumuler au moins 65 événements, ce qui fournit une puissance d'environ 80 % pour détecter un rapport de risque de (seladelpar par rapport au placebo).	
étude CB8025-21838. NCT04950764	étude de phase Ib, non comparative, ouverte, de pharmacocinétique chez les patients insuffisants hépatiques atteints de CBP (N = 24). étude recueillant des données chez des patients atteints de CBP à un stade plus avancé de la maladie (CP-A/B). Cette étude est en deux parties : à dose orale unique (partie A) et multiple (partie B) de seladelpar ≤ 10 mg chez des sujets atteints de CBP atteints de cirrhose et ayant divers degrés d'insuffisance hépatique, selon la classification CP. À la date de l'aperçu des données du 13/10/2023, les cohortes 1 (CP-A sans PHT), 2 (CP-A avec PHT) et 3 (CP-B) étaient terminées, tandis que le recrutement pour la cohorte 4 (CP-C) est en cours.	En cours Débutée le 19/09/2021 Résultats attendus pour 01/2025
étude IDEAL ²³	étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, double aveugle, d'une durée de 52 semaines, visant à établir l'efficacité du seladelpar 10 mg/j sur la normalisation des PAL chez les patients atteints de CBP et ayant une réponse incomplète ou une intolérance à l'AUDC (N = 150).	En cours Débutée le 05/09/2023 Résultats attendus en décembre 2025

²³ Gilead Sciences. IDEAL: A 52-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Study Intended to Determine the Effects of Seladelpar on Normalization of Alkaline Phosphatase Levels in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Incomplete Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060665> (2024).

4. Discussion

Dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP), la principale preuve d'efficacité du seladelpar (SELEDALPAR GILEAD) provient d'une seule étude multicentrique de phase 3 (étude CB8025-32048 dite RESPONSE), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, qui a comparé le seladelpar 10 mg x1/j (n = 128) au placebo (n = 65) chez des adultes ayant majoritairement une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (UDCA) ou chez ceux ne le tolérant pas (12 patients, 6,2%). La randomisation a été réalisée de manière centralisée et stratifiée sur le taux de PAL (< 350 U/L versus ≥ 350 U/L²⁴) et la présence d'un score NRS de prurit cliniquement important (< 4 versus ≥ 4). Aucun nombre spécifique de sujets n'était prévu pour chaque strate mais le protocole rapportait qu'un total de 48 patients avec un score de prurit modéré à sévère (NRS ≥ 4) permettait d'atteindre une puissance $\geq 80\%$ pour détecter une différence de 2 points ou plus entre les groupes de traitement. Les sujets éligibles étaient âgés de 18 à 75 ans. La quasi-totalité étaient des femmes (95 %), et d'âge moyen de 57 ans, ce qui correspond au profil démographique connu de ce groupe de patients. Seuls 20 % environ avaient plus de 65 ans. Leur taux de PAL devait être élevé (PAL $\geq 1,67 \times$ LSN) malgré un traitement d'au moins un an par UDCA (ou une intolérance à l'UDCA). L'étude a inclus principalement des patients atteints de CBP à un stade précoce. Du fait des critères de non-inclusion, la proportion de patients ayant un taux de bilirubine > 1 est très limitée. Les patients atteints de CBP ayant une insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C) ont également été exclus de l'étude. A noter que l'EMA recommande l'inclusion de patients à différents stades de CBP. Des patients atteints d'une maladie modérément avancée ont été inclus, ainsi que certains patients atteints de cirrhose hépatique (Child-Pugh A). Le RCP précise qu'aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant des signes de décompensation ou de progression vers une insuffisance hépatique Child-Pugh B ou C. Parmi les patients inclus, 14% avaient une cirrhose non compliquée et près de 35% des patients inclus avaient un prurit (score NRS > 4).

Le critère d'évaluation principal a été la réponse au traitement à la semaine 52, définie par un critère biochimique composite [PAL < $1,67 \times$ LSN et TB $\leq$ LSN et diminution des PAL $\geq 15\%$]. Ce critère est le même que celui utilisé pour OCALIVA (acide obéticholique) et IQIRVO (elafibranor).

Résultats

La réponse sur le critère d'évaluation principal à la semaine 52 a été de 79/128 (61,7%) dans le groupe seladelpar et de 13/65 (20%) patients dans le groupe placebo, soit une différence en faveur du groupe seladelpar de 41,7 %, IC95% [27,7 ; 53,4] (p < 0,0001). Cela était principalement dû à une réduction de la concentration des PAL, à la fois sous forme d'une diminution de > 15 % (84 % seladelpar contre 32 % placebo) et d'une PAL < $1,67 \times$ LSN (66 % seladelpar contre 26 % placebo). Selon les analyses en sous-groupes (exploratoires), une proportion plus élevée de réponses a été observée²⁵ chez les patients ayant une maladie supposée plus légère concernant les valeurs de PAL (strates PAL < 350 U/L + NRS < 4 ou PAL < 350 U/L + NRS ≥ 4). En revanche, la proportion de patients avec bilirubine totale $\leq 1 \times$ LSN était proche entre les groupes (81 % seladelpar contre 77 % placebo), en rappelant que la plupart des patients, légèrement plus nombreux dans le groupe seladelpar (92 % contre 84 % placebo), avaient une bilirubine normale à l'inclusion.

La supériorité du seladelpar a été également établie en comparaison au placebo sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- un critère biochimique mieux corrélé au bénéfice clinique, la proportion de patients ayant une normalisation des PAL à 12 mois : 25% versus 0 %, soit une différence en faveur du seladelpar de 25,0%, IC95% [18,3 ; 33,2] ; p < 0,0001 ;

²⁴ Les patients avec PAL > 3 N sont à risque de progression élevée.

²⁵ mais sans test d'interaction étayant de façon formelle cette augmentation d'effet

- un critère clinique, la variation par rapport à l'inclusion du score de prurit NRS à 6 mois sur la sous-population des malades ayant un prurit modéré à sévère à l'inclusion : différence de la moyenne des moindres carrés en faveur du seladelpar de - 1,5 points, IC95% [- 2,5 ; - 0,5] ; $p = 0,0047$.

Tous les autres résultats d'efficacité sont exploratoires.

La tolérance du seladelpar a été globalement similaire à celle du placebo. Selon les données des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs abdominales (11,1 %), des céphalées (7,2 %), des nausées (6,5 %) et une distension abdominale (3,9 %). Ces effets indésirables étaient non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du seladelpar. A noter que des augmentations dose-dépendantes des transaminases sériques (aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT]) ont été observées chez des patients recevant des doses plus élevées de seladelpar. Le PGR précise que l'hépatotoxicité est un risque important potentiel.

La portée des résultats disponibles pour le seladelpar dans la CBP est limitée par les points suivants :

- Le choix du placebo comme groupe contrôle est discutable. Les données disponibles ne permettent pas de situer l'apport du seladelpar par rapport au bézafibrate (hors AMM ; absence de comparaison directe ou indirecte) alors qu'il est recommandé pour soulager les patients contre le prurit (PNDS, 2021) et dispose de données cliniques. On ne dispose pas non plus de comparaisons indirectes à l'elafibranor et au seladelpar (co-développement).
- Le critère principal de jugement est un critère biochimique supposé intermédiaire : la pertinence clinique des changements biochimiques et leur validité en tant que critère de substitution restent cependant à démontrer (cf. EPAR, p 94/157 d'IQIRVO et EPAR, p 151/190 de SELADELPAR GILEAD). La valeur pronostique d'une réponse biochimique à la semaine 52 n'est pas entièrement démontrée et ne définit pas la substitution. Les variations de PAL et de BT sont utilisées dans la pratique clinique pour éclairer les choix de traitement, les augmentations de ces paramètres étant associées à un résultat clinique plus mauvais. Mais ces biomarqueurs hépatiques ne sont pas des critères d'évaluation de substitution validés pour la survie avec foie natif pour le seladelpar.
- La normalisation des PAL (critère d'évaluation secondaire clé) serait l'objectif optimal à atteindre (bien qu'une valeur prédictive claire sur le résultat à long terme ne soit pas établie). La taille d'effet sur ce critère est pertinente, avec une différence en faveur du seladelpar en comparaison au placebo chez environ un quart des patients ($\Delta = 25,0\%$, IC95% [18,3 ; 33,2] ; $p < 0,0001$).
- La bilirubine totale, facteur prédictif de la progression de la CBP particulièrement pertinent chez les patients avancés/à risque, n'a pas été affectée par le traitement par seladelpar (et par elafibranor). Pour déterminer si le seladelpar peut affecter les taux de bilirubine, le laboratoire a fourni une analyse post-hoc : parmi les sujets ayant une bilirubine totale $\geq 0,6 \times \text{LSN}$ à l'inclusion, 14 (20,3 %) patients sous seladelpar et 5 (15,2 %) sous placebo ont atteint un taux de bilirubine totale $< 0,6 \times \text{LSN}$ au mois 12. De plus, le pourcentage de patients du groupe seladelpar ayant obtenu une réponse complète à 12 mois, telle que définie par le document de réflexion de l'EMA (normalisation de la PAL et taux de bilirubine $< 0,7 \times \text{LSN}$) était de 21,9 % (28/128). Aucun des patients du groupe placebo n'a atteint ce critère d'évaluation. Cependant, le pourcentage de sujets atteignant à 12 mois un niveau de bilirubine totale $< 0,7 \times \text{LSN}$, l'une des composantes du critère composite, était respectivement de 60,9 % (78/128) et de 56,9 % (37/65) dans les groupes seladelpar et placebo. Ainsi, bien que la différence observée entre le seladelpar et le placebo soit principalement due à des variations des valeurs de PAL, une légère variation des valeurs de bilirubine est également observée.
- Un effet clinique du seladelpar en comparaison au placebo a été démontré sur le prurit après 6 mois de traitement sur la sous-population avec prurit modéré à sévère à l'inclusion. Pour rappel, aucun effet clinique de l'elafibranor n'a été établi pour le traitement symptomatique de la CBP (prurit, fatigue et qualité de vie) avec l'elafibranor. Selon l'EPAR, malgré l'absence d'une validation

adéquate dans la population de PBC, ce score est considéré comme utile pour évaluer le prurit dans la CBP, et **une diminution de ≥ 3 points pourrait être considérée comme une différence cliniquement pertinente** : une analyse post-hoc réalisée par le laboratoire, sans gestion du risque alpha, indique que 44,9% des patients du groupe seladelpar et 21,7% de ceux du groupe contrôle ont eu une réduction ≥ 3 points du prurit. Dans la population globale (analyse ITT, critère d'évaluation exploratoire), au mois 6, les variations moyennes des moindres carrés de la moyenne hebdomadaire du score NRS de prurit par rapport à la valeur initiale ont été de - 1,3 dans le bras seladelpar et de - 0,4 dans le groupe placebo. Néanmoins, la pertinence clinique de l'effet observé sur le prurit à 6 mois reste questionnable : la démonstration ne repose que sur un sous-groupe d'environ un tiers des malades avec prurit modéré à sévère à l'inclusion, avec une incertitude liée à l'effectif réduit de ce sous-groupe ; la taille d'effet en termes de disparition ou d'absence persistante de prurit sur l'ensemble des inclus reste incertaine.

- Le seladelpar comme l'élafibranor sont contre-indiqués en cas de grossesse.
- Le seladelpar n'a pas démontré son efficacité chez les patients à risque d'évolution rapide ni chez les patients graves qui n'ont pas été inclus dans l'étude pivotale ; son intérêt comme « traitement de recours » dans la population à risque d'évolution à court terme n'est pas établi.

En raison de la courte durée de l'évaluation (52 semaines) au cours de l'étude pivot, les indicateurs d'évolution de fibrose et les résultats de mesures histologiques (l'évolution de la dureté hépatique mesurée par élastographie et les marqueurs non invasifs de fibrose) ne sont pas interprétables.

L'EMA a estimé néanmoins qu'un traitement par seladelpar peut se traduire par un bénéfice cliniquement pertinent. Le laboratoire a initialement demandé une AMM pleine et entière affirmant que les données soumises peuvent être considérées comme complètes. Cela n'a pas été validé par le CHMP qui a considéré que la pertinence clinique de l'effet observée sur la réponse biochimique en relation avec les critères d'évaluation liés au foie devait être confirmée. SELEDELPAR GILEAD a obtenu une AMM conditionnelle, avec pour condition la réalisation d'une étude clinique de nature confirmatoire apportant des données solides sur les résultats cliniques à long terme, y compris chez les patients atteints d'une maladie hépatique plus avancée. En conséquence, le laboratoire s'est engagé à fournir des données cliniques complètes post-AMM basées sur l'étude de phase III CB8025-41837 (AFFIRM) actuellement en cours. Il s'agit d'une étude versus placebo d'une durée maximale de 3 ans pour chaque participant et qui sera réalisée chez des patients atteints de cirrhose compensée et de CBP. L'objectif principal sera de confirmer l'effet du seladelpar par rapport au placebo sur la survie sans événement (EFS) définie comme le temps entre le début du traitement et la première occurrence de l'un des événements suivants jusqu'à la semaine 156 : décès toute cause ; transplantation hépatique ; score MELD ≥ 15 ; ascite nécessitant un traitement ; ou une hospitalisation pour l'un des événements suivants : saignement variqueux, encéphalopathie hépatique, péritonite bactérienne spontanée, progression vers un score Pugh-C. Les inclusions de patients ont débuté le 07/09/2023, les résultats finaux sont annoncés pour août 2030.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire de SELEDELPAR GILEAD 10 mg, gélule sur la morbi-mortalité hépatique notamment et sur la qualité de vie bien qu'un effet pour réduire le prurit soit possible chez certains patients.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SELADELPAR GILEAD 10 mg, gélule dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement cirrhose biliaire primitive) est une maladie rare, grave et invalidante.

La CBP se caractérise par une inflammation et une destruction progressive des canalicules biliaires responsable d'une cholestase qui peut conduire à un prurit invalidant et à une cirrhose et ses complications. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare (prévalence d'environ 24,3 pour 100 000 habitants), chronique et progressive, caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie, le prurit et la fatigue étant des symptômes invalidants très fréquents.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée : le bézafibrate.

En cas de réponse inadéquate à l'AUDC, trois médicaments sont envisageables : le bézafibrate, l'acide obéticholique et l'élafibranor. Le bézafibrate est un traitement approprié dans la mesure où il est recommandé (PNDS 2021) sur la base de données scientifiques, disponible et largement prescrit. L'acide obéticholique (OCALIVA) n'est plus un traitement approprié, son AMM ayant été abrogée suite aux résultats négatifs de l'étude confirmatoire demandée dans le cadre de son AMM conditionnelle. L'élafibranor (IQIRVO) n'est pas encore disponible quoiqu'ayant la même indication AMM que SELADELPAR GILEAD et ayant obtenu un avis favorable pour sa prise en charge (avis du 29/01/2025).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où la cholangite biliaire primitive évolue très lentement chez la majorité des patients sauf s'ils sont à un stade avancé (cirrhose) et qu'il existe un traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

SELADELPAR GILEAD n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge sur la base des données disponibles compte tenu de l'absence d'efficacité établie à ce jour sur la fatigue, et sur le recours à la transplantation hépatique. Les résultats d'efficacité, en comparaison au placebo, portent sur un critère composite intermédiaire (phosphatases alcalines et bilirubinémie), dont l'effet sur la bilirubinémie n'est pas établi et celui sur la normalisation des phosphatases alcalines, très pertinent, est modéré. Il a montré un bénéfice sur la réduction du prurit sur le seul tiers des malades avec prurit modéré ou sévère à l'inclusion. Toutefois, il ne s'est pas comparé au traitement de référence actuel dans cette situation, le bézafibrate.

Le plan de développement est adapté avec les résultats attendus d'une étude de phase 3 contrôlée randomisée versus placebo portant sur un critère de jugement clinique.

Au total, et dans l'attente des données confirmatoires, il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de SELADELPAR GILEAD 10 mg, gélule dans l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seul, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.