



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Inscription - LYVDELZI (ex SELADELPAR GILEAD 10 mg) (seladelpar lysine dihydraté) (CT-21339)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à LYVDELZI qui va nous être présenté par notre chef de projet, avec l'association ALBI de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires, ensuite comme expert, Hugues et Ariane.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez rendre un avis pour le SELADELPAR GILEAD, dont le nom a changé, on va y venir dans quelques secondes. Pour rappel, le médicament a fait l'objet d'un traitement de cholangite biliaire primitive d'une demande d'accès précoce. La Commission, je vais vous donner les résultats après, s'était prononcée sur cette demande d'accès précoce le 26 mars.

Désormais, vous devez vous prononcer pour une demande de prise en charge en droit commun pour le SELADELPAR GILEAD qui se présente en gélule cloquée à 10 milligrammes. Le libellé exact de l'indication à AMM, c'est le traitement de la cholangite biliaire primitive. Il est prescrit soit en association avec l'acide ursodésoxycholique chez les adultes, qui ont une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique, soit est proposé de le prescrire en monothérapie chez ceux qui ne supportent pas l'acide ursodésoxycholique. Le périmètre de l'indication de l'AP et de la demande de prise en charge est superposable au libellé d'indication de l'AMM.

Pour rappel, point important, ce médicament a obtenu une AMM, mais elle est conditionnelle. Elle date du 21 février 2025 et elle est conditionnée à des résultats attendus de plusieurs études, dont une de nature confirmatoire. Il s'agira d'un essai contrôlé, randomisé, contre placebo, avec un critère de jugement qui comprend des événements cliniques. C'est un médicament orphelin et qui avait obtenu le statut PRIME dans cette indication. Le médicament n'avait pas bénéficié d'ATU ou d'accès compassionnel.

La cholangite biliaire primitive, c'est évidemment une maladie grave qui se caractérise par une évolution vers des complications hépatiques. La cirrhose et toutes ces complications, une insuffisance terminale qui peut aboutir à une transplantation hépatique. C'est une première cible pour les traitements, un objectif thérapeutique. Il y a également des manifestations cliniques avec une fatigue chronique, sévère, reconnue dans cette pathologie et un prurit qui est aussi très handicapant pour les patients, mais aussi des douleurs abdominales et d'autres événements. Tout cela altère de façon marquée la qualité de vie des patients qui sont atteints par cette maladie.

Concernant les revendications du laboratoire, pour rappel, la Commission, ensuite le Collège, ont acté un refus de l'accès précoce au motif que, d'une part, le produit n'était pas présumé innovant, je vous partagerai tout à l'heure l'argumentaire de cela, si vous le souhaitez, et qu'il existait un traitement approprié qui est le bezafibrate, bien qu'il s'agisse d'un médicament utilisé hors AMM. Dans cette situation, il est constitutionnellement reconnu qu'il est recommandable aux patients, et il est notamment actif sur le prurit.

Le laboratoire en droit commun revendique un SMR important, une ASMR mineure IV dans la prise en charge, et il n'y a pas de revendication d'intérêt de santé publique. Le laboratoire considère que c'est la seule option thérapeutique de deuxième ligne qui a démontré de façon cliniquement pertinente son efficacité, je les cite « sur la réponse biochimique, sur la normalisation des PAL notamment, sur la diminution du score de prurit, avec un profil de tolérance qui est apparu similaire au placebo, sans toxicité hépatique, rénale ou musculaire ».

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai Ariane et Hugues la commenter. Simplement, pour fixer les idées, les patients qui sont en échec au traitement de première ligne, l'acide ursodésoxycholique, représenteraient jusqu'à 40 %, et 10 % seraient intolérants. En deuxième ligne, on a au moins deux traitements qu'on peut envisager, sans compter les traitements qui sont utilisés hors AMM jusqu'à aujourd'hui. Il y a l'elafibranol, IQIRVO, qu'on a vu récemment, qui fait l'objet d'un développement concomitant avec ce médicament, et surtout il y a le bezafibrate, qui est recommandé par le PNDS, qui date de 2021, et qu'on pourra partager si vous le souhaitez tout à l'heure.

Concernant les données disponibles, je vais aller assez vite, puisque vous les avez déjà vues. Le dossier repose principalement sur les résultats de l'étude RESPONSE. C'est une étude de supériorité. Le comparateur est le placebo. C'est une étude randomisée, double aveugle, qui a inclus 193 adultes. Globalement, il s'agissait de patients qui étaient à un stade précoce de la maladie.

Le critère de jugement principal, c'était la proportion de patients répondeurs après 12 mois d'exposition au placebo ou au traitement. La réponse était définie avec un impact sur les enzymes de la cholestase, une diminution des phosphatases alcalines et normalement une diminution également de la bilirubine totale. Vous voyez que le résultat est clairement en faveur sur ce critère du SELADELPAR, avec une différence ponctuelle d'environ 42 %, on peut aller jusqu'à 53 %, si on est optimiste.

Concernant les autres critères de jugement, il y avait deux critères de jugement secondaires, mais qui sont des critères décisionnels, puisqu'il y a une gestion appropriée du risque de faux positif. Il y a une hiérarchie, c'est comme ça que ça a été contrôlé. Le premier qui a été testé, c'était la normalisation des phosphatases alcalines, qui est un critère biochimique à nouveau, mais plus stringent que la simple réduction de cette enzyme, toujours après 52 semaines. Là encore vous voyez que le résultat est en faveur du SELADELPAR, avec une différence de l'ordre de 25 %.

La différence est principalement liée au niveau biochimique à la diminution des phosphatases alcalines, les patients inclus ayant une bilirubine qui était quasiment normale pour la majorité d'entre eux. Or, c'est un élément important, les experts vont y revenir. Le second critère de jugement sur lequel vous pouvez décider, c'était un sous-groupe, les patients qui ont été inclus avec un prurit qui est considéré comme modéré à sévère, qui devait avoir un score NRS-PBS supérieur à 4, l'échelle variant de 0 à 10. L'évaluation n'a pas été faite à douze mois, mais à six mois, c'est un point important. Dans ce sous-groupe, vous voyez que la différence est encore en faveur de l'intervention, avec une estimation ponctuelle de 1,5 point en faveur du traitement, une réduction de 1,5 point en faveur du traitement. Si on est pessimiste, on peut

estimer aussi la possibilité que l'effet soit plus proche de 0,5. À noter que la différence minimale attendue, c'était deux points au moins, dans le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Il y a d'autres critères, tous étant exploratoires, y compris des analyses de répondeurs avec des définitions plus stringentes sur le résultat sur la qualité de vie, je pourrais y revenir si vous voulez. À noter qu'il y avait une analyse de la qualité de vie qui était exploratoire. J'ai tout de même rapporté, parce que Ariane va insister aussi dessus, d'emblée j'insiste sur ce point, il y a eu une évaluation post hoc de l'effet sur le prurit dans la population PMS. Les résultats restent en faveur du SELADELPAR, y compris quand on adopte des seuils de jugement, d'interprétations qui sont plus exigeants et qui traduisent des bénéfices cliniques, avec toutes les réserves d'interprétation de ces résultats, bien sûr, tant en termes de technique qu'en termes de méthodologie mise en œuvre.

Il y a également une seconde étude qui est toujours en cours, dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de sécurité du médicament en long cours à deux dosages, 10 milligrammes ou 5 milligrammes en cas d'effet indésirable. C'est une étude qui n'est pas comparative. On disposait au moment de l'examen d'une analyse intermédiaire portant sur 280 patients avec une durée d'exposition moyenne de 55 semaines. Un certain nombre de patients ont dû soit modifier la dose. Par contre, il n'y a pas eu d'évènement grave repéré dans cette étude. J'ai repris les éléments du RCP, il n'y a pas grand-chose à dire, si ce n'est tout de même que dans le plan de gestion de risque, il y a un risque potentiel d'hépatotoxicité qui est sous surveillance. Il est justifié, car on a observé une augmentation dose dépendante des aminotransférases ASAT/ALAT, mais pour des doses plus élevées que celles préconisées du SELADELPAR.

Je vous rappelle aussi que quand vous avez vu le produit au moment de l'accès précoce, vous avez considéré que le plan de développement clinique était adapté, avec deux études attendues. Une étude consommatoire, toujours contre le placebo malheureusement, mais qui évalue l'efficacité et le profil de tolérance du SELADELPAR à plus long terme chez des patients qui sont à un stade plus avancé et avec des critères de jugement qui sont cliniques. Par contre, les résultats ne sont pas attendus avant cinq ans.

Il y a une seconde étude, l'étude IDEAL, qui est également une étude contre le placebo, avec une méthodologie appropriée d'une durée de 52 semaines. Elle se concentre sur la démonstration par rapport au placebo d'un bénéfice en termes de normalisation des phosphatases alcalines qui est déjà un critère plus stringant au niveau biochimique. Les résultats sont attendus dans un an.

Les points de discussion, sans déflorer les discussions qui vont suivre, il y a une discussion à avoir sur l'interprétation des résultats sur le prurit. Je veux juste vous rappeler qu'il y a plusieurs traitements que vous avez vus ces derniers mois. Le premier, c'est l'OCALIVA, l'acide obéticholique qui exacerbe le prurit. Ensuite, on a vu IQIRVO assez récemment, qui est elafibranor, et lui n'avait pas démontré clairement de bénéfices sur le prurit. Sur le critère hiérarchisé, il n'y avait pas eu de différence statistiquement significative ou de mise en évidence.

Dans le cas de ce produit, on peut considérer que la taille de l'effet est discutable du fait que c'est une analyse en sous-groupe qui porte sur un petit effectif, une différence faite entre placebo et des résultats démontrés clairement uniquement à six mois. C'est repris dans l'EPAR. Par ailleurs, on peut s'interroger, c'est peut-être le point crucial sur l'effet du SELADELPAR en comparaison au bezafibrate, qui est un comparateur efficace, y compris sur le prurit. Pourquoi ne dispose-t-on pas de données, ni directe ni indirecte ?

Ensuite, il y aura l'interprétation des résultats biochimiques. Là, je passe. Des résultats attendus sur les complications hépatiques, je l'ai déjà dit, et deux traitements appropriés qui sont des CCP, le bezafibrate. Il faut être cohérent avec la décision de l'AP. Le bezafibrate a bien été considéré comme un traitement approprié, c'est donc un CCP, et, éventuellement, l'elafibranor, mais on a noté qu'il y a des co-développements, une comparaison indirecte aurait été envisageable.

Enfin, pour transmettre à Ariane le point sur lequel elle va vouloir insister, la question se pose des patients qui sont rares, mais qui sont en échec à l'acide obéticholique, et qui ne supporteraient pas le bezafibrate, parce qu'ils ont une myalgie, parce qu'ils ont une contre-indication. Dans cette population, il n'y a pas de données qui sont présentées pour le SELADELPAR, ils n'ont pas été pris en compte dans le développement, du reste, comme pour l'elafibranor.

Les experts sollicités étaient Ariane, Hugues, celui qui avait aussi suivi l'accès précoce de ce dossier, et il y a une association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Par défaut de données positives pour l'association, Fathia on t'écouterait après. D'accord. On passe aux experts, Ariane, puis Hugues.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On va aller assez vite, puisque vous avez entendu et largement discuté de ce dossier, et qu'il n'y a pas vraiment de données nouvelles. Juste en une phrase pour insister sur l'impact du prurit sur la qualité de vie dans la cholangite biliaire primitive, on l'a déjà dit.

Pour rappel, dans les objectifs du traitement définis par les sociétés savantes, il y a l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Un petit rappel de la prise en charge actuelle. La première ligne, on l'a vu très largement, c'est l'AUDC qui a un bénéfice sur la cholestase et sur la survie démontrée, mais qui n'a pas de bénéfice sur le prurit. En deuxième ligne, la stratégie est en *add-on* avec le bezafibrate, ça repose sur une étude de phase III chez 100 patients et un suivi à deux ans, plus long que dans le dossier actuel, avec un bénéfice sur la cholestase, sur le prurit. Il y a des données d'une très grande étude de cohorte qui sont en faveur d'un bénéfice sur la survie. Le taux d'intolérance n'est pas négligeable avec des arrêts de traitement dans la première année et dans 10 à 20 % des cas. Ce sont des données qui ne sont pas publiées, mais qui sont de cohortes internationales. Je ne reviendrai pas sur OCALIVA, puisque l'AMM est abrégée, et IQIRVO, qui est le développement concomitant, a un bénéfice sur la cholestase, sur des critères intermédiaires, pas de bénéfices démontrés sur le

Je ne reviens pas sur le design de l'essai que le chef de projet a largement développé. Quelques mots sur les caractéristiques de la population de l'essai RESPONSE. Ce sont des profils habituels de CBP, puisqu'actuellement, on voit majoritairement des formes précoces. Dans la population et dans les deux groupes de façon équilibrée, 35 à 38 % des patients ont un prurit considéré modéré à sévère. Il y a 14 % de cirrhose et 25 % de formes dites avancées selon le critère phosphatase alcaline supérieur à trois fois la limite de la normale, qui était un critère de stratification de l'étude.

Vous avez la représentation des résultats à un an sur le critère de jugement principal, le critère de jugement secondaire hiérarchisé biochimique, qui sont deux critères de substitution non validés dans la situation du traitement par le SELADELPAR, avec un bénéfice qui est établi. Le chef de projet vous a détaillé la différence.

L'analyse en sous-groupe, et je pense que Hugues y reviendra, vous montre que cette analyse suggère un moins bon taux de réponse chez les patients qui ont une cirrhose ou qui ont un taux de phosphatase alcaline supérieur à trois fois la normale, ce sont les formes avancées. Cela suggère un moins bon taux de réponse, à la fois sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire, dans les formes avancées. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé numéro deux est la variation du score de prurit. Je vous ai remis les variations. Effectivement, un delta de 2, qui était l'objectif du protocole, n'est pas atteint. Je vous invite tout de même à remarquer que la différence dans le groupe SELADELPAR entre le niveau de prurit initial et le niveau de prurit à six mois est de 3 points, ce qui est considéré comme une diminution cliniquement pertinente.

Je vous ai déjà montré ces résultats qui sont des résultats sur une analyse post-hoc exploratoire, avec toutes les réserves que l'on peut retenir. Ils ont regardé la variation du prurit à M12 et cela suggère que dans la population ayant un prurit modéré à sévère, il y a une proportion significativement supérieure de patients qui ont une diminution cliniquement pertinente de plus de trois points de prurit dans le groupe SELADELPAR versus placebo. C'est la même chose pour une diminution de prurit supérieure ou égale à 4. Surtout lorsque l'on regarde l'incidence du prurit dans le sous-groupe des patients qui n'en avaient pas au départ, on voit qu'il n'y a pas d'apparition de prurit au douzième mois dans le groupe SELADELPAR versus l'apparition d'un prurit chez 25 % des patients. Là, encore une fois, c'est sur un faible effectif.

Concernant les points de discussion, c'est un essai randomisé, contrôlé, stratifié sur des niveaux d'avancement de la maladie ; une tolérance acceptable, les trois critères de jugement atteints, incluant le prurit qui est un symptôme invalidant, j'insiste à nouveau ; un plan de développement adapté, le chef de projet l'a détaillé ; un besoin partiellement non couvert, là aussi, je voudrais insister là-dessus. 10 à 20 % de patients intolérants au bezafibrate ce n'est pas négligeable, surtout chez des patients qui ont, dans plus de deux tiers des cas, un prurit. Pour les limites, je pense que Hugues va s'étendre dessus, je vais donc lui laisser la parole, on a les mêmes limites.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci, Ariane. Je ne vais pas m'étendre beaucoup, parce que beaucoup de choses ont été dites. Je vais essayer de reprendre les points qui me paraissent importants dans ce dossier.

Tout d'abord, clairement, on est face à un traitement tout à fait prometteur avec des taux de réponse par rapport au placebo sur des critères biochimiques classiques qui sont tout à fait importants. Il y a 40 % de différence d'atteinte du taux de réponse avec le traitement par rapport au placebo, ce qui est un résultat important.

Toutefois, comme cela a été dit, il faut rappeler que ce taux de réponse classique biochimique est un critère de réponse à l'AUDC et on n'est pas du tout certain que ce soit un critère de substitution de la morbi-mortalité ou de la survie sans transplantation. Il n'y a aucune validation de ce critère, comme on l'a déjà souligné dans les discussions précédentes. C'est la raison pour laquelle, au-delà de l'étude pivotale qui porte sur ces critères biochimiques, il y a des études confirmatoires sur des critères cliniques qui sont attendus. Effectivement, il faut attendre ces résultats pour confirmer ce traitement dont je dis qu'il est prometteur, mais dont le bénéfice en termes cliniques n'est pas démontré à ce jour.

Un autre point important sur ces critères biochimiques, c'est qu'au-delà des critères de réponse classique, a été testé un critère de réponse un peu plus stringent par le chef de projet, qui actuellement est reconnu comme un critère probablement de meilleure prédiction de la réponse clinique qui est la normalisation complète des phosphatases alcalines. Là encore, il y a des résultats intéressants sur ce critère.

Le point de discussion, et Ariane l'a évoqué, c'est que la population de l'étude a été stratifiée notamment sur un critère de risque évolutif qui est corrélé au niveau des phosphatases alcalines qui a été fixé assez classiquement à trois fois la normale. Ils ont dichotomisé les groupes en : un groupe avec des phosphatases alcalines inférieures à trois fois la normale et un groupe avec des phosphatases alcalines supérieures à trois fois la normale. Clairement, le groupe à problème, le groupe à risque évolutif rapide, c'est le groupe qui a des phosphatases alcalines supérieures à trois fois la normale. C'est celui sur lequel le traitement est sans doute le plus urgent et le plus nécessaire, lorsque la réponse est insuffisante à l'AUDC.

Dans ce groupe, il semblerait que les résultats soient moins bons que dans la population globale. Notamment il y a un taux de réponse nettement diminué sur les critères classiques, mais surtout quand on regarde le *clinical study report*, il y a zéro réponse sur le critère le plus stringent, la normalisation des phosphatases alcalines. Il n'y a pas de répondeur, c'est une petite population, c'est tout de même un point qui mérite attention. Il n'est pas certain que, dans la population qui est celle pour laquelle le besoin est moins couvert et qui est le plus à risque évolutif, l'effet du traitement soit le même que dans la population globale.

C'est un point qui méritera attention, notamment dans les études suivantes, en sachant qu'il y a une étude attendue également avec comme critère le taux de réponse de normalisation des phosphatases alcalines.

Le deuxième point important qui a été évoqué par Ariane, c'est le fait que ce traitement a démontré, contrairement à un traitement qu'on a vu récemment, un bénéfice clinique sur le prurit. C'est un point important, même si là encore, ça porte sur un très petit effectif, il y a 40 patients dans le bras traité et 20 dans le bras placebo, c'est un effectif tout de même petit. La quantité d'effets est interrogeable et sans doute réelle, mais à la limite des seuils de pertinence clinique. Elle n'a été évaluée de façon démonstrative qu'à six mois, alors que l'étude est sur douze mois. Même si l'étude post-hoc présentée par Ariane nous rassure un peu là-dessus, on n'a pas de certitude du maintien des effets à plus long terme.

Par ailleurs, la tolérance du traitement est plutôt favorable, même s'il y a ce petit caveat sur l'augmentation potentielle des transaminases. Il faut rappeler notamment qu'un des traitements dont l'AMM a été récemment retiré dans cette indication avait un bénéfice biochimique, mais pas de bénéfice clinique, et qu'il avait un effet paradoxal chez certains patients, notamment chez les patients les plus graves, avec une dégradation de l'état hépatique. C'est tout de même un point à surveiller.

Mais l'élément le plus important à considérer, c'est qu'il y a un comparateur pertinent, qui est à la fois validé par le PNDS et par une étude de phase III, qui a maintenant sept ans et un usage clinique bien établi maintenant. Ce traitement, c'est le bezafibrate, dont on a déjà parlé à de nombreuses reprises. Il a démontré un bénéfice de bonne ampleur sur un critère biochimique le plus stringent, c'est-à-dire la normalisation des transaminases, qui a probablement un bénéfice également sur le prurit, qui toutefois a été démontré sur un critère qui n'était pas un critère hiérarchisé dans l'étude, mais qui a une efficacité établie en pratique clinique sur ce critère. C'est un médicament bien connu dans les effets secondaires, le management et la sécurité d'emploi puisqu'il est utilisé de très longue date dans cette indication et de beaucoup plus longue date dans d'autres indications dans les dyslipidémies.

Nous n'avons pas de comparaison directe entre le SELADELPAR et le bezafibrate. Cela montre clairement qu'il n'y a pas de bénéfice ou d'avantage immédiatement évident du SELADELPAR par rapport au bezafibrate, ni en termes d'efficacité, ni en termes de tolérance, ni en termes de maniabilité. Je ne pense pas qu'on puisse actuellement valoriser le SELADELPAR par rapport au bezafibrate en absence de comparaison.

Pour résumer, c'est un médicament prometteur. Il y a une place pour ce médicament, même s'il est difficile à comparer avec le bezafibrate. Clairement, il y a une place, en cas d'intolérance, vraie au bezafibrate. Je recommande bien entendu un SMR important dans cette pathologie grave, mais l'ASMR, en absence de comparaison au bezafibrate, ne peut être que V. Il y a peut-être une place particulière à discuter avec une ASMR un peu plus valorisée en cas d'intolérance vraie démontrée au bezafibrate, encore qu'il n'y ait pas eu d'étude spécifique dans cette population. Ariane a ouvert cette porte qui me paraît logique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Fatiha, je te passe la parole, en espérant que cela marche maintenant.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Merci. C'est la contribution de l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires, ALBI, agréée au niveau

national. L'association compte 1 050 adhérents, 4 000 patients connectés sur les réseaux sociaux, 24 bénévoles. La contribution a été alimentée par un questionnaire remis à 638 malades CBP connus de l'association et relayés aux médecins référents du réseau Filière Filfoie. Là, j'ai affiché le tableau des liens d'intérêts, sachant que l'association ne souhaite pas une diffusion des liens sur le site de la HAS.

Concernant l'impact de la pathologie, l'association a établi un tableau avec une hiérarchisation des difficultés auxquelles sont confrontés les malades sur une échelle de 1 pour les moins graves à 5 pour les plus graves : en 5, ils mettent la fatigue intellectuelle et physique ; en 4, les impacts psychologiques, les difficultés par rapport à la vie professionnelle et les activités de la vie quotidienne ; en 3, les problèmes de la vie sociale et les douleurs ; en 2, l'impact sur la vie sexuelle et affective ; en 1, les difficultés au déplacement et les difficultés financières. Concernant les proches aidants : l'impact psychologique et les problèmes de l'activité de la vie quotidienne en 3 ; en 2, les difficultés de la vie professionnelle, sociale et sexuelle ; en 1, les problèmes au niveau de la vie affective et des aspects financiers.

Je ne vais pas revenir sur les traitements de référence. L'association cite les avantages des traitements disponibles. Concernant l'AUDC, 95 % des malades prennent le traitement. 83 jugent son effet bénéfique contre 2 % négatif et 15 % qui restent sans avis. L'AUDC, et dans une moindre mesure les fibrates comme traitement palliatif de la CBP. Concernant les inconvénients des traitements disponibles, l'AUDC présente quelques effets indésirables, essentiellement digestifs. Une minorité de patients, 5 % ne supportent pas. Concernant les fibrates, 20 % des patients sont intolérants.

Concernant le médicament évalué, les attentes sont : la guérison et non pas seulement la stabilisation de la pathologie, la régression de la fibrose, un bénéfice contre la fatigue, un bénéfice pour les douleurs abdominales et divers troubles digestifs et articulaires, un bénéfice pour les malades souffrant de prurit, une solution à offrir pour les malades non stabilisés sous le traitement AUDC + Fibrate et une prescription facilitée par rapport aux fibrates qui ne disposent pas d'AMM.

En synthèse, l'association indique que les thérapeutiques actuellement disponibles sont insuffisantes pour stabiliser la maladie, comme en témoignent les greffes ou les décès afférents. En raison de non-réponse ou d'intolérance au traitement actuel, une frange de la population des malades ne dispose actuellement d'aucun traitement contre la CBP. Tout nouveau médicament représente un espoir fondé pour les patients, sachant que ceux-ci réagissent individuellement de façon différente au traitement. Enfin, les comorbidités présentes chez plus de 60 % des malades ont également un point non négligeable dans la gestion de la prise de médicaments.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. La discussion est ouverte. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup pour ces différentes contributions. Je voulais avoir un avis sur le plan de développement global des médicaments. On a l'impression qu'on est un peu dans la même situation que le diabète de type 2. On s'est servi d'abord des

biomarqueurs avec l'hémoglobine glyquée, qui n'étaient pas un critère validé de substitution pour des événements plus pertinents, comme la complication microvasculaire, mais surtout les complications de morbi-mortalité cardiovasculaires. Je voulais avoir ce premier point, va-t-on vers un switch vers des critères plus durs ? C'est souvent le cas quand les thérapeutiques sont très efficaces, qui challengent l'ensemble des propositions thérapeutiques.

Cela a été souligné par nos deux experts, ce qui est vraiment très frappant, c'est cette comparaison versus placebo qui, dans la doctrine, pourrait discuter d'un ASMR insuffisant. Dans quelle mesure, dans les plans de développement, il y a des bras qui sont prévus avec des traitements actifs, comme le bezafibrate, par exemple. Est-ce une habitude que les études industrielles s'embarquent dessus par facilité ou commodité, parce que c'est plus facile de mettre en évidence une différence par rapport à rien du tout ? Y a-t-il des *switchs* qui vont être opérés dans les méthodologies ? C'est ma question.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ariane ou Hugues, vous voulez répondre ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. - C'est une question que l'on soulève souvent, la comparaison contre le placebo versus la comparaison contre le CCP identifié. On a déjà largement discuté là-dessus. Sur ce dossier particulier peut-être, ce qui a pesé en plus, c'est que le bezafibrate peut être utilisé facilement en soins courants en France, puisque la prescription est très large. Dans d'autres pays, ce n'est absolument pas disponible dans cette indication. C'est là-dessus que le laboratoire s'est appuyé. Ceci dit, on en reste avec notre problématique à la CT, où effectivement, on devrait comparer à un CCP, et on a identifié le bezafibrate comme un CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Par rapport à ce que tu disais, Jean-Christophe, je comprends ton raisonnement, mais j'aurais du mal à mettre un SMRI à un des seuls produits qui montrent un bénéfice clinique sur le prurit tout de même.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - J'ai beaucoup de mots qui ont sauté, c'est peut-être de mon système d'information, mais tu indiquais le fait qu'il y ait cette réponse sur le prurit, c'est ça ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT. - Excuse-moi Jean-Christophe, j'avais oublié de répondre à cette partie de la question qui est très importante. Effectivement, je n'envisagerais pas un seul instant de mettre un SMR insuffisant à un produit qui a un bénéfice sur le prurit. Je voulais rappeler tout de même que pour le bezafibrate, la démonstration dans le cadre d'études de l'impact sur le prurit repose sur l'essai pivotal bezafibrate versus placebo. Il s'agissait d'un critère de jugement secondaire non hiérarchisé, et le delta d'amplitude de diminution du prurit était du même ordre que ce que l'on voit ici, même si on ne va pas faire des comparaisons directes. Il y a eu ensuite un RCT avec un objectif principal qui était d'évaluer l'impact du bezafibrate sur la diminution du prurit. La durée de suivi était de 21 jours et le nombre de malades inclus ayant une CBP était de 24. Ce ne sont pas des démonstrations d'une robustesse extraordinaire. Après, il y a l'expérience clinique, mais on ne peut pas dire qu'on ait une démonstration de qualité méthodologiquement très robuste pour la démonstration de l'impact du bezafibrate sur le prurit.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Par ailleurs, si je peux me permettre d'ajouter un point. C'est qu'on va avoir, je crois que c'est en 2029, les résultats d'une étude sur des critères cliniques. Dans ce cas de figure, c'est-à-dire en deuxième ligne après échec de l'AUDC, sur le plan prospectif, ce sera la première fois. Le bezafibrate, le comparateur, n'a pas démontré, dans une étude prospective, un bénéfice sur des critères de morbi-mortalité. Si ce critère est atteint, on ne peut pas parier sur l'avenir, dans les résultats des études de confirmation, cela deviendra un médicament de référence avec une démonstration claire d'un bénéfice clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Entendu. Dernière question de Catherine. Muriel, je suis désolé, mais on n'aura pas le temps.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question pour Fatiha. J'ai cru voir sur sa diapositive que le bezafibrate n'avait pas l'AMM dans cette indication. Peux-tu me confirmer ou Ariane ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Le bezafibrate est utilisé hors AMM. On l'avait déjà largement discuté et, comme je l'ai dit, c'est une des raisons pour lesquelles, probablement, dans un essai international, cela n'a pas été utilisé comme comparateur, puisqu'il n'est pas disponible dans cette indication.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui, d'ailleurs, l'association le stipule dans la contribution également.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ceci dit, en pratique clinique, je n'ai jamais entendu parler d'un prescripteur dans cette indication qui a eu un souci avec l'assurance maladie pour le prescrire. C'est le problème des médicaments dans des niches, des médicaments qui sont génériques de longue date, pour lesquels aucun laboratoire ne fera la démarche d'une AMM. Je ne sais pas quelle peut être la solution, mais cela n'empêche que c'est le traitement actuellement de référence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Indiscutablement. Je propose qu'on passe au vote, parce que le temps passe. Le bureau évoquait un SMR important, pas d'ISP, ASMR V dans la stratégie, étant donné les données dont on dispose, mais je vous laisse faire vos choix. Stéphanie, je te passe la main.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour l'ISP, j'ai 21 voix contre un ISP. Pour le SMR, 19 voix pour important, 2 voix pour modéré. Concernant l'ASMR, 21 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Ce n'est pas d'ISP, important, V.

Un chef de projet pour la HAS.- Souhaitez-vous conditionner cet avis à la production des données à venir ? Le SMR important est-il conditionnel ou pas ? Ou simplement, dans l'avis,

annonce-t-on qu'on réévaluera ce produit au vu des résultats des études à venir, en particulier de l'étude confirmatoire ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, dans la mesure où ils annoncent cette étude, ce serait tout de même dommage de s'en priver.

Un chef de projet pour la HAS.- Donc une AMM conditionnelle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Et pour IQIRVO ?

Un chef de projet pour la HAS.- On avait conditionné aux résultats à venir, mais avec un SMR modéré pour IQIRVO.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ça ne fait rien. Indépendamment du niveau de SMR, il faut qu'on le révalue. Leurs résultats sont censés être dans combien de temps ?

Un chef de projet pour la HAS.- 2030, théoriquement, 2031.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. IQIRVO, c'était quand ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pareil.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce serait bien de les révaluer en même temps, d'ailleurs, ça pourrait être intéressant. Merci.