



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juillet 2025

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Inscription - LYVDELZI (Ex : SELADELPAR GILEAD 10 mg) (CBP - en association avec l'AUDC) (séladelpar lysine dihydraté) (CT-21339)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On fait entrer le laboratoire Gilead.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vais faire rentrer tout le monde. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Dr Cécile Rabian, Adrien Hauvespre, Pr Jean-Pierre Bronowicki, Claire Idelovici Marchal rejoignent la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous accueillons le laboratoire GILEAD. Bonjour à vous. Nous vous accueillons pour l'audition que vous avez demandée à la suite de notre évaluation de votre produit LYVDELZI. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Vous aurez ensuite 15 minutes précises pour présenter votre argumentaire. Ensuite, nous aurons dix minutes de discussion avec la commission pour discuter votre présentation.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. La commission de transparence a rendu le 28 mai dernier un avis pour le LYVDELZI, le médicament c'est le seladelpar, qui se présente en gélule à 10 milligrammes. La commission a rendu un avis favorable au remboursement dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en association à l'acide ursodesoxycholique chez les patients qui ont une réponse inadéquate à l'acide ursodesoxycholique ou en monothérapie chez ceux qui ne le tolèrent pas.

Pour rappel sur l'avis qui a été rendu à ce stade, le service médical rendu a été jugé important dans le périmètre de l'AMM, mais la commission a conditionné le maintien du SMR important à sa réévaluation sur la base des résultats de l'étude confirmatoire de phase III, l'étude AFFIRM qui fait partie des conditions de l'AMM conditionnelle. Elle a considéré que le médicament représentait une nouvelle option thérapeutique, notamment chez les patients qui ne pouvaient pas ou plus être traités par le bezafibrate et qui ont un prurit en particulier. Il n'y a pas d'impact supplémentaire sur la santé publique attendu pour le médicament.

Concernant l'ASMR, la commission a estimé qu'il n'y avait pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique. Je reprends les arguments qui sont une synthèse des données disponibles. Tout d'abord, la commission a noté que le plan de développement était adapté dans cette indication avec deux études contrôlées et randomisées, une étude pivot qui a servi à l'évaluation, ainsi que l'étude confirmatoire de phase III qui est en cours. Les résultats d'efficacité sont en faveur du seladelpar, mais en comparaison au placebo, qui portait sur un critère intermédiaire, les phosphatases alcalines, les bilirubinémies et sur la normalisation des phosphatases alcalines, la normalisation étant considérée comme un critère biochimique plus intéressant, plus cliniquement pertinent. C'est également en faveur d'un effet démontré sur le prurit, qui est un symptôme très invalidant dans cette pathologie, toujours en comparaison au placebo, après six mois de traitement, et avec une taille d'effet dont la pertinence clinique était jugée discutable.

Le profil de tolérance a été considéré comme rassurant sur la base des données disponibles, mais la commission a ainsi pris en compte l'absence d'effet établi sur la bilirubinémie qui est un pertinent en comparaison au placebo, l'absence d'efficacité établie sur des critères de progression de la maladie, notamment sur les événements cliniques ou la survie sans transplantation, enfin, du fait de l'absence de données comparatives par rapport au bezafibrate, qui est certes utilisé hors AMM, mais avec une recommandation des experts, notamment dans le cadre du PNDS. Il a donc été considéré comme un comparateur cliniquement pertinent en deuxième ligne de traitement, et l'absence de données également par rapport à l'elafibranor, que la commission avait évalué récemment, IQIRVO, avec un SMR modéré, une ASMR V. Enfin, la population cible a été estimée à un maximum de 6 300 patients.

L'avis était conditionné aux résultats d'études confirmatoires de phase III, l'étude AFFIRM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M. HAUVESPRE. - Bien. Merci beaucoup pour cette introduction et le récapitulatif également du projet d'avis qui nous a été envoyé. Je suis Directeur accès au marché et remboursement chez Gilead Sciences, et je suis accompagné par le Professeur Jean-Pierre Bronowicki, Chef de service hépato-gastro-entérologie du CHRU de Nancy, également présente le Docteur Cécile Rabian, Directrice médicale France pour Gilead ainsi que Claire Idelovici-Marchal, qui est Directrice accès au marché virologie pour Gilead.

Vous l'avez compris, nous sollicitons cette audition auprès de la commission concernant notre demande d'inscription au remboursement pour la spécialité LYVDELZI. Il s'agit d'une demande de première inscription dans le traitement de la CBP, en association à l'AUDC chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC seule ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

Les principales conclusions du projet d'avis concernent la place de LYVDELZI dans la stratégie thérapeutique et on a bien noté notamment la nouvelle option thérapeutique que représente LYVDELZI chez les patients ne pouvant pas ou plus être traités par bezafibrate, et notamment les patients ayant un prurit. Il a également été rappelé qu'un SMR important avait été octroyé dans le périmètre de l'AMM, conditionné bien sûr à une réévaluation, mais également une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Aujourd'hui, notre demande d'audition porte spécifiquement sur le niveau d'ASMR octroyé. Nous sollicitons auprès de la Commission une modification partielle de ce niveau d'ASMR en demandant une ASMR IV pour le LYVDELZI en tant que nouvelle option thérapeutique de deuxième ligne chez les patients ne pouvant pas ou plus être traités par bezafibrate. Cette demande s'appuie sur trois points clés : tout d'abord, le besoin médical, très partiellement couvert en deuxième ligne et tel qu'identifié par la Commission ; ensuite la place dans la stratégie thérapeutique avec, pour une majorité de patients, un positionnement comme le bezafibrate, mais également pour d'autres patients, ceux qui ne peuvent pas, ou plus, être traités par bezafibrate, un positionnement comme nouvelle option thérapeutique de

deuxième ligne ; et le troisième point est le bénéfice clinique démontré par LYVDELZI de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente, qui concerne son efficacité, sur les critères de jugement des études, réponse biochimique, normalisation des PAL, diminution du prurit, et cela associe un profil de tolérance similaire au placebo, et notamment sans toxicité hépatique, rénale ou musculaire.

Nous proposons à la Commission de détailler chacun de ces éléments. Nous allons donc les passer en revue. Claire, je te laisse la parole.

M^{me} IDELOVICI.- Merci, Adrien. Si nous revenons sur le besoin médical, aujourd'hui, plus de la moitié des patients atteints de CBP peuvent être actuellement traités en première ligne avec l'AUDC et avec succès. En revanche, les 45 % d'entre eux qui ont une réponse insuffisante ou qui sont intolérants à l'AUDC, les options restent limitées. Comme vous pouvez le voir, seul le bezafibrate aujourd'hui avec un statut hors AMM est disponible, mais pour une partie seulement de ces patients, du fait de ses contre-indications, de ses effets indésirables.

En effet, les deux autres traitements, OCALIVA et IQIRVO, ont bien été évalués par la HAS dans cette indication de deuxième ligne, mais ne sont pas disponibles pour les nouveaux patients. Concernant OCALIVA, son AMM conditionnelle a été révoquée en décembre 2024. Un accès compassionnel a été octroyé depuis cette date, permettant au moins aux patients déjà initiés et en impasse thérapeutique de pouvoir continuer à être pris en charge. Quant à IQIRVO, il a obtenu une AMM conditionnelle en 2022 et la HAS lui a octroyé un SMR modéré conditionnel et une ASMR V en janvier 2023. Il n'est pas encore disponible à date pour les patients.

Les options en deuxième ligne restent très limitées pour les patients ayant une réponse insuffisante ou intolérants à l'AUDC. D'ailleurs, la CT a reconnu ce besoin médical insuffisamment couvert en deuxième ligne. On peut conclure qu'un certain nombre de patients restent en impasse thérapeutique avec un risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications.

Nous estimons que le LYVDELZI peut répondre à ce besoin médical non couvert. Il est en effet le seul traitement pouvant apporter un bénéfice en termes d'efficacité à la fois sur la réponse biochimique, sur la normalisation et sur le prurit, démontré de manière robuste et méthodologiquement significative. Il a de plus un profil de tolérance favorable pour cette population de patients non-répondeurs, intolérants ou ayant des contre-indications au bezafibrate.

C'est pourquoi nous sollicitons une ASMR IV pour cette population de patients qui n'a aujourd'hui pas de solution en deuxième ligne. Je passe la parole au Professeur Bronowicki qui va développer les différents points clés des données cliniques.

M. BRONOWICKI.- Bonjour. Je vais vous rappeler les principales données cliniques des essais de seladelpar. Ici, c'est le résultat de l'étude de phase III, l'étude RESPONSE qui a inclus plus de 180 patients présentant une CBP n'ayant pas répondu après 12 mois de traitement par acide ursodesoxycholique ou intolérant à l'acide ursodesoxycholique. Le critère principal de

l'étude était, après 12 mois de traitement, la réponse biochimique définie par des phosphatases alcalines inférieures à 1,67 fois la limite supérieure normale, une diminution d'au moins 15 % des phosphatases alcalines par rapport à la *baseline* et une bilirubine normale. Vous voyez que ce critère a été atteint puisque 62 % des patients traités par seladelpar avaient cette réponse biochimique contre seulement 20 % dans le groupe placebo. Un critère de jugement secondaire était la normalisation des phosphatases alcalines. Ce critère a aussi été atteint après 12 mois de traitement avec 25 % dans le groupe seladelpar versus 0 % dans le groupe placebo.

Quand on regarde la cohorte ASSURE, qui est une cohorte longitudinale de patients recevant du seladelpar au long cours après avoir été inclus dans des essais de phase II ou de phase III, 332 patients ont été inclus dans cette cohorte initialement. Quand on regarde les 280 patients qui ont été traités pendant 12 mois par seladelpar, vous voyez que le taux de réponse biochimique était de 73 % à 12 mois. Le taux de normalisation des phosphatases alcalines était de 38 % à 12 mois. Ce qui est intéressant, c'est que cette réponse biochimique et cette normalisation des phosphatases alcalines se maintiennent chez les 124 patients qui ont été traités au moins pendant deux ans par seladelpar.

Un autre critère de jugement était l'évolution du score moyen de prurit, notamment chez les patients qui avaient un prurit significatif, défini par un score NRS au moins égal à 4. Le critère principal de jugement était évalué à 6 mois. Vous voyez qu'à 6 mois, il y a une diminution significative et pertinente cliniquement d'au moins 3 points du score NRS. Ce bénéfice en termes de prurit était précoce, survenant dès le premier mois et se maintenait dans le temps après 12 mois de traitement dans l'étude de phase III.

Ce qui est intéressant, c'est de regarder ce qui se passe également chez les patients qui ont été inclus dans la cohorte ASSURE, avec 39 patients qui avaient un prurit significatif, un score NRS au moins égal à 4. Vous voyez que le profil d'évolution du score NRS est comparable à celui de l'étude de phase III, et surtout pour les patients qui auraient pu être traités 24 mois avec un prurit significatif avec une amélioration, ce bénéfice se maintenait dans le temps.

Une autre façon d'analyser le bénéfice en termes de prurit, c'est de regarder le taux de résolution de prurit, c'est-à-dire chez les patients qui avaient un prurit significatif à la *baseline*. Ce sont des patients qui, après 12 mois de traitement, avaient un score NRS égal à 0 ou 1. Vous voyez que dans le groupe seladelpar, il y avait à peu près un quart de patients qui avaient une résolution du prurit, contre 0 % dans le bras placebo.

Si on prend un peu les choses de façon inverse, c'est-à-dire en partant des patients qui ne se plaignaient pas de prurit à J0, et si on regarde en cours du temps dans les 12 mois de traitement les patients qui ont fini par se plaindre de prurit après 12 mois de traitement, on avait 27 % de patients dans le bras placebo contre 0 %. On a l'impression que non seulement le seladelpar améliore de façon cliniquement significative le score de prurit, mais également prévient l'apparition de ce prurit chez les patients qui n'avaient pas de prurit initialement.

Je voulais juste rajouter des données complémentaires. À peu près 33 patients avaient été pré-traités par OCALIVA ou fibrates, et quand on regarde l'évolution des phosphatases alcalines et du score de fibroses, on a les mêmes profils chez ces patients traités par OCALIVA et fibrates, ce qui est tout de même intéressant pour les cliniciens.

En ce qui concerne le profil de tolérance, la bonne surprise est que le profil de tolérance est parfaitement comparable à celui du placebo en termes d'effets indésirables tout confondus. Mais si on regarde les effets indésirables qui sont intéressants pour nous, c'est-à-dire les effets indésirables hépatiques, musculaires et en termes d'élévation des CPK, vous voyez qu'il n'y a pas de différence entre le bras placebo et le bras seladelpar dans l'étude RESPONSE. Quand on regarde ce qui se passe dans la cohorte prospective ASSURE, on a un taux d'effets indésirables qui est tout à fait comparable avec ce qui a été décrit dans l'étude de phase III, et notamment pour les effets indésirables hépatiques, musculaires et rénaux, on a des taux faibles d'effets indésirables. Surtout, il n'y a pas de nouveau signal de sécurité après trois ans de traitement, notamment en termes d'effets rénaux, musculaires et hépatiques, qui sont les principes d'effets secondaires des fibrates.

Pour terminer, je voulais juste vous montrer que très peu de patients étaient cirrhotiques dans l'étude RESPONSE, il y en avait 27. En termes de tolérance, on a un profil de tolérance qui semble être tout à fait comparable chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients non cirrhotiques, et encore une fois, notamment pour les effets indésirables hépatiques, musculaires et rénaux, qui encore une fois sont les principaux effets secondaires des fibrates et notamment du bezafibrate.

Je vous remercie.

M^{me} RABIAN. - Merci, professeur Bronowicki. Pour conclure, nous sommes ici aujourd'hui pour essayer de trouver avec vous une solution pour les patients atteints de cholangite biliaire primitive qui sont en impasse thérapeutique, c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement et pour lequel le bezafibrate n'est pas une solution adéquate. Nous l'avons vu, cela représente une part non négligeable de patients en deuxième ligne. Pour ces patients, nous pensons que seladelpar a démontré effectivement une efficacité biochimique, une efficacité clinique sur le prurit qui, vous le savez, est le symptôme très invalidant pour les patients, avec une bonne tolérance, en particulier sur le plan musculaire, hépatique et rénal.

Pour toutes ces raisons nous pensons que seladelpar, LYVDELZI, mérite éventuellement une AMM mineure, de niveau IV, pour ces patients qui ne peuvent pas bénéficier du bezafibrate aujourd'hui et qui n'ont pas d'alternative thérapeutique, qui sont donc en impasse. Ces patients, malheureusement, pour certains d'entre eux, ne pourront pas attendre les résultats de l'étude confirmatoire qui ne seront pas disponibles avant plusieurs années.

Voilà notre demande aujourd'hui pour ces patients en impasse thérapeutique en France. Nous vous remercions pour votre attention et sommes ouverts à vos questions si vous en avez.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup, merci de votre présentation et d'avoir respecté le temps. Ariane Mallat.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci beaucoup pour cette présentation. Bonjour Jean-Pierre. J'avais deux questions. La première, j'aurais souhaité que vous commentiez un peu plus sur le taux de patients intolérants au bezafibrate et/ou non-répondeurs sur les données existantes dans la littérature. Vous indiquez dans votre diapositive un taux qui peut aller jusqu'à 40 % si l'on regroupe les deux groupes. Savoir détailler un peu ces données.

Ma deuxième question porte sur les données d'analyse post-hoc dans le sous-groupe, assez restreint en nombre, de patients préalablement exposés aux fibrates ou à l'OCALIVA, ce qui représente pour une pré-exposition aux fibrates 5 patients dans le groupe placebo et 7 dans le groupe seladelpar, on est vraiment sur des petits chiffres. Pouvez-vous indiquer également si vous avez des données sur les raisons pour lesquelles le bezafibrate avait été arrêté, s'il s'agissait d'intolérance ou de non-répondeur.

M^{me} IDELOVICI.- Je peux prendre pour la première partie des pourcentages de patients intolérants ou non-répondeurs au bezafibrate. En effet, sur la diapositive, on avait mentionné 40 %. Ces 40 % peuvent se décomposer en deux parties : estimation de 30 % de non-répondeurs qui viennent des données qui viennent de BEZURSO, l'essai réalisé avec le bezafibrate, d'après le critère de Paris 2, et les 10 % de patients intolérants au bezafibrate proviennent d'une étude rétrospective internationale qu'on appelle FI-OCA, qui incluait un peu moins de 900 patients traités par les fibrates. Dans cette étude, ils mentionnent à peu près 20 % d'arrêts liés à des intolérances. Pourquoi 10 % ? Ce 10 % et 40 % proviennent également des transcrits de l'audition de OCALIVA qui mentionnait ces chiffres, notamment le Docteur Corpechot mentionnait environ 2 000 patients qui correspondaient à cette population de patients intolérants ou non-répondeurs au bezafibrate. Nous avons recalculé sur la base de notre population cible, nous arrivons à peu près à ce chiffre.

Il y a plusieurs sources avec plusieurs fourchettes d'ordre de grandeur, mais si l'on prend une moyenne des différentes sources, nous arrivons à ce global 40 % pour cette population qui ne peut pas bénéficier du bezafibrate.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci. Pour la deuxième question ?

M. BRONOWICKI.- Je n'ai pas la réponse exacte, Ariane, mais probablement ce sont des patients qui étaient en échec de la deuxième ligne associant à acide ursodesoxycholique, OCALIVA ou fibrates. Parce que si tu regardes les critères biologiques en entrée, ce sont des patients qui ont des taux de phosphatase alcaline pratiquement à 350, c'est très élevé. Probablement ce sont des patients qui n'ont pas eu de réponse biochimique sous association AUDC, OCALIVA ou fibrates.

Effectivement, si tu regardes le nombre de patients qui ont été pré-traités par fibrates, il n'y en a que 12, mais si tu prends ceux qui ont également eu de l'OCALIVA, il y en a eu 25, donc 33 en tout. C'est sûr que c'est une population restreinte, mais c'est tout de même intéressant

parce qu'on a des patients qui sont vraiment en impasse thérapeutique en termes de réponse biochimique, pour peu qu'ils aient un Fibroscan élevé. On a aussi des patients qui sont en échec de prurit, comme tu le sais très bien. On a des patients qui ont un prurit très invalidant et avoir une option thérapeutique supplémentaire pour essayer de traiter ce prurit qui pourrait la vie de ces patients, je crois que c'est important.

Encore cette nuit, j'ai eu une patiente qui a été transplantée pour un prurit invalidant, qui a eu une CBP, on a fait tous les traitements jusqu'au mars 2.42.33 audio PM et on est passé par la transplantation pour la soulager. Tu le sais très bien, on a des patients, c'est une minorité, mais pour qui on est vraiment en impasse thérapeutique, et on a besoin d'autres options thérapeutiques, à essayer.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Bien sûr, il y a une impasse thérapeutique, mais c'est important que vous puissiez détailler les données, en particulier. Je voulais juste rappeler que le bezafibrate est un agoniste PPAR, que le seladelpar est un agoniste PPAR en delta, il y a des voies de mécanismes d'action qui sont communes. On peut légitimement s'interroger sur le fait de savoir si, en étant non-répondeur au bezafibrate, il va avoir une réponse à un agoniste en delta. C'était un peu l'objet de ma question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir si vous pouvez rappeler les contre-indications du bezafibrate et quel est le type d'intolérance qui font proposer cette alternative. N'y a-t-il pas un risque de complication du même type avec ce médicament ?

M. BRONOWICKI.- Je peux répondre, si vous voulez bien. Le bezafibrate est un fibrate, comme tous les traitements hypocholestérolémiants, cela peut donner des crampes, c'est le principal effet secondaire qui peut survenir entre 30 % et 40 % en fonction des études. On n'a pas cet effet secondaire dans l'étude RESPONSE.

En termes de contre-indications, c'est essentiellement l'insuffisance rénale. Dans le Vidal, je vous rappelle que, normalement, quand le patient a une créatinine inférieure à 15 milligrammes ou un DFG inférieur à 60 millilitres, il n'est pas recommandé de mettre les patients sous fibrates. *A priori*, on n'a pas ces effets secondaires. Dans l'étude BEZURSO, il y a eu une augmentation chez 5 % des patients qui avaient une augmentation de la créatinine en cours de traitement, qui ont nécessité des diminutions de posologie voire l'arrêt de traitement. C'est essentiellement cela, les effets secondaires.

Plus rarement, on peut avoir des pics de transaminases qui sont souvent au moment de l'induction du traitement avec les fibrates, ce qui a été montré dans BEZURSO, qui nécessitent souvent une adaptation de la posologie voire l'arrêt de traitement. Là aussi, on n'a pas l'impression, dans l'étude de phase III, avec le seladelpar, qu'on a cette alerte en termes d'augmentation des transaminases.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pas de problèmes rénaux non plus ?

M. BRONOWICKI.- Oui.

M^{me} IDELOVICI.- Il y avait notamment, si je peux me permettre, dans l'étude RESPONSE, 4 patients qui avaient un DFG inférieur à 60 millilitres par minute et qui n'ont pas eu de problème particulier à l'issue de l'étude. Cela participe aussi à la question que vous vous posez, à apporter une réponse.

Peut-être que le professeur Bronowicki peut ajouter sur les interactions médicamenteuses, notamment avec les statines.

M. BRONOWICKI.- Oui, là aussi, par expérience, quand on a des patients qui ont une CBP qui ne répondent pas ou qui ont un prurit, on essaie le bezafibrate. On est souvent embêté par le fait que les patients soient sous statines, il faut arrêter la statine pour reprendre le bezafibrate. Dans l'étude RESPONSE et dans la cohorte prospective, il y avait un pourcentage de patients, je crois 20 %, qui avaient déjà des statines et il n'y a pas eu d'interactions notées pour ces patients qui étaient déjà sous statines et chez qui on ajoutait le seladelpar. C'est une donnée importante parce que c'est parfois quelque chose qui nous embête, parce que les cardiologues ne veulent pas qu'on change la statine pour un fibraté qui est peut-être moins efficace en termes d'hypercholestérolémie, surtout chez les patients qui sont athéromateux. Cela peut être aussi une option de recours d'être traités par seladelpar chez ces patients sous statines.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je ne vois pas d'autres questions ou commentaires. Je vais vous remercier de votre présentation et de vos réponses aux questions. Je vous demande de vous déconnecter. Je vous souhaite une bonne soirée. Nous allons discuter des éléments que vous nous avez apportés.

(Dr Cécile Rabian, Adrien Hauvespre, Professeur Jean-Pierre Bronowicki, Claire Idelovici-Marchal quittent la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Arianne, un commentaire, peut-être ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Vous ne vous souvenez sans doute pas, mais dans mon rapport, j'avais proposé un SMR important avec une ASMR IV qui n'a pas été retenue par la Commission, précisément justement pour répondre à ce besoin qui existe dans la population non négligeable des patients qui sont intolérants au bezafibrate ou non-répondeurs. Je conviens qu'on n'a pas de données chez les patients non-répondeurs, et là qu'il y a un point d'interrogation. Néanmoins, chez les patients intolérants au bezafibrate, il n'y a pas de raison de penser que la réponse au seladelpar soit différente.

On a déjà longuement discuté de tout ça en amont. Je ne suis pas vraiment surprise que le laboratoire revienne avec la demande d'une ASMR IV dans ce sous-groupe, avec toutes les limites qu'il y a, et qui répondent aux questions que j'ai soulevées, c'est-à-dire numériquement le peu ou quasiment l'absence de données dans ce sous-groupe.

Je voudrais tout de même redire quelque chose sur lequel Jean-Pierre Bronowicki a insisté, et en tant que clinicienne, je partage son expérience. Le prurit est un symptôme extrêmement

invalidant. Si on n'a pas la possibilité de recourir au bezafibrate, on n'a pas de solutions, et c'est important de disposer d'une molécule qui a tout de même fait la preuve de son efficacité, puisque c'était le critère de jugement principal, je le rappelle dans l'étude, et que ce critère de jugement a été atteint. On dispose des analyses post-hoc, certes sur des sous-groupes et avec toutes les réserves, mais qui suggèrent que le médicament a un impact sur la résolution du prurit d'une part et pourrait prévenir l'apparition du prurit d'autre part.

Je m'arrête là.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ariane, tu ne t'étonneras pas que dans les discussions au bureau, nous soyons revenus là-dessus. Il y a deux points : d'abord, le premier, c'est la modification de la demande qui survient entre l'évaluation et l'audition. Là, il y a une interrogation sur la pertinence juridique, mais nous n'avons pas de réponse là-dessus, donc on ne va pas rentrer dans ces détails aujourd'hui.

Deuxièmement, et peut-être je demanderai au chef de projet de commenter également, mais le problème, c'est que dans cette sous-catégorie qui est, à l'évidence, saisie comme une opportunité également par une ASMR IV par le laboratoire, il faut reconnaître que les données que nous avons sont effectivement, comme tu le dis, une suggestion peut-être d'effet. Mais nous n'avons pas de données robustes pour pouvoir confirmer effectivement qu'il y a, dans ce groupe, une efficacité. La question reste là. On l'avait déjà discutée d'ailleurs lors de l'évaluation, mais on avait bien entendu ce que tu nous disais. Catherine, puis le chef de projet.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CTC. J'ai juste une question pour Ariane. Les crampes liées au bezafibrate, est-ce courant, est-ce rédhibitoire pour le traitement ? J'aimerais savoir.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CTC.- Jean Pierre Bronowicki a précisé le niveau des effets secondaires, qui était effectivement dans la seule publication, qui est une étude rétrospective néerlandaise. C'est 20%, avec un peu plus de la moitié qui était des crampes. Les crampes pour le bezafibrate, c'est un motif d'arrêt, on ne s'en sort pas, clairement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CTC.- Je voudrais juste rajouter que c'est très invalidant, en effet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout d'abord, la position de Hugues n'a pas évolué. Il considérerait que l'avis précédent pouvait être conservé et en particulier, il considérerait que chez les patients intolérants, en supposant que les résultats d'efficacité contre le placebo ne soient pas modifiés chez les patients intolérants, ce qui est possible, mais ce n'est pas sûr. En revanche, chez les gens qui étaient résistants, on n'avait pas vraiment de données qui permettaient d'aller en ce sens.

Sinon, en commentaire plus général, effectivement, le laboratoire sans que ce soit péjoratif, mais opportuniste, c'est-à-dire qu'on a reconnu dans la stratégie thérapeutique qu'effectivement, je l'avais lue en introduction, c'est bien une nouvelle option thérapeutique

chez les patients ne pouvant pas ou ne plus être traités par bezafibrate, notamment chez les patients avec prurit. La place est clairement là. Pour autant, faut-il revendiquer une ASMR et faut-il que vous l'octroyiez sans données robustes ?

Pour rappel, tout de même, l'étude RESPONSE ne prévoyait pas que les patients soient traités par bezafibrate. C'était un critère de non-inclusion et les patients ne pouvaient pas recevoir du bezafibrate pendant l'étude. Certes, on a quelques patients qui ont reçu soit de l'OCALIVA, soit du bezafibrate. Dans le groupe contrôle, on est à cinq patients. Dans le protocole, il était prévu qu'en deçà de cinq patients, on ne devait absolument rien dire de ces analyses. On est vraiment sur des résultats qui suggèrent, comme le disait Michel.

Chaque fois qu'un médicament va se positionner en indiquant qu'il est intéressant, ce qui est vrai, chez les patients qui sont intolérants à une alternative, on va leur donner une ASMR IV. C'est ça le problème dans cette revendication. C'est dommage qu'il n'y ait pas de données et que les patients n'aient pas pu recevoir le bezafibrate tout de même.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous ne serez pas étonné que le bureau penchait plutôt pour le maintien. Nous allons proposer de voter. Maintien ou pas maintien de notre avis précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 13 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci à tout le monde et merci d'être resté jusqu'à la fin qui nous a permis d'avoir ce magnifique Comité de 13 personnes.

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, juste une petite demande. Nous vous proposons d'adopter sur table tous les avis que vous avez examinés aujourd'hui parce que la prochaine commission où il y aura les adoptions, ce sera le 27 août.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On est d'accord, bien sûr. Contraints, mais d'accord.

Index

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

mars, 9

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