

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 juin 2017***Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 avril 2017
a fait l'objet d'une audition le 7 juin 2017.***acide obéticholique****OCALIVA 5 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 790 5 8)

OCALIVA 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 790 6 5)

Laboratoire INTERCEPT PHARMA FRANCE SAS

Code ATC	A05AA04 (acide biliaire)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OCALIVA est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du choix du critère de jugement, un critère biochimique combiné intermédiaire associant une activité des phosphatases alcalines (PA) <1,67 LSN, une réduction de l'activité des PA \geq 15% et une bilirubine totale < LSN, - des résultats qui montrent une augmentation du pourcentage de répondeurs avec OCALIVA par rapport au placebo mais qui ne démontrent pas un retour à la normale des valeurs biochimiques concernées seules valeurs prédictive de l'évolution clinique, - de l'absence de donnée de morbi-mortalité, - malgré le besoin médical non couvert chez les patients en échec ou intolérants à l'AUDC, <p>la Commission considère que, dans l'attente des résultats des études en cours, OCALIVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients avec cholangite biliaire primitive en échec ou intolérants à l'AUDC.</p>
ISP	OCALIVA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans ce contexte, OCALIVA pourra être proposé, en deuxième intention, aux seuls patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 12/12/2016 AMM conditionnelle Engagements dans le cadre de l'AMM : réalisation de deux études comparatives versus placebo confirmant l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA (études 747-302 et 747-401). L'AMM est accompagnée d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation 27/10/2010) Médicament ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte (date d'octroi de l'AMM : 12/12/2016, date de dépôt du dossier à la HAS : 09/01/2017)
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A05 Thérapeutique hépatique et biliaire A05A Thérapeutique biliaire A05AA Acide biliaire A05AA04 Acide obéticholique

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OCALIVA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC ».

Le principe actif d'OCALIVA est l'acide obéticholique, un acide biliaire primaire, agoniste du récepteur « farnesoid X ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« OCALIVA est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC ».

04 POSOLOGIE

« La dose initiale est de 5 mg une fois par jour.

En fonction de l'évaluation de la tolérance après 6 mois, la dose doit être augmentée à 10 mg une fois par jour afin d'obtenir une réponse optimale.

Aucun ajustement de la dose de l'AUDC administrée de façon concomitante n'est nécessaire chez les patients qui reçoivent de l'acide obéticholique.

Prise en charge du prurit sévère et ajustement de dose

Les stratégies de prise en charge incluent l'ajout de résines chélatrices des acides biliaires ou d'antihistaminiques. »

Pour les informations sur les adaptations posologiques en cas de prurit et dans les populations particulières, se reporter au RCP.

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4}

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique d'origine autoimmune, responsable d'une cholestase lentement progressive, touchant les canalicules biliaires. La persistance de cette cholestase au long cours est susceptible de provoquer une insuffisance hépatique terminale.

Dans 90% des cas les patients sont des femmes. Le diagnostic est, en général, fait vers 50-70 ans.

La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Quelques patients se présentent avec une ascite, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie due à la rupture de varices oesophagiennes. La CBP est souvent associée à d'autres maladies autoimmunes comme le syndrome de Sjogren, la sclérodermie, la maladie de Raynaud et le syndrome CREST...

Le diagnostic doit être évoqué devant toute élévation chronique inexplicée de l'activité sérique des tests hépatiques notamment chez la femme de plus de 35 ans (le sexe masculin représentant 10% des diagnostics).

Selon les recommandations de l'AALSD² le diagnostic de CBP peut être établi si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- signes biochimiques de cholestase, reposant principalement sur l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL),
- présence d'anticorps anti-mitochondries (AMA),
- lésion de cholangite destructive non suppurée des canaux biliaires interlobulaires.

Les recommandations de l'EASL¹ indiquent que le diagnostic de CBP peut être formellement porté chez les adultes ayant une élévation de l'activité sérique des PAL et une recherche d'AMA positive.

La biopsie n'est pas nécessaire dans la majorité des cas et est réservée au diagnostic des formes atypiques.

Selon les recommandations de l'EASL et de l'AASLD, un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en première intention chez les patients avec CBP associée à des anomalies des enzymes hépatiques quel que soit le stade de la maladie. Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.

Au stade très avancé de la maladie, rarement atteint sous AUDC, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

Si la survie sans transplantation a été améliorée pour la majorité des patients traités par AUDC, le besoin n'est néanmoins pas couvert chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC.

¹ European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51:237-67

² Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009;50:291-309.

³ Prise en charge de la lithiase biliaire. SNFGE 2010.

⁴ www.orpha.net

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OCALIVA sont les thérapeutiques qui peuvent être proposées dans la cholangite biliaire primitive en association à l'AUDC chez les adultes présentant une réponse insuffisante à ce traitement ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

06.1 Médicaments

A ce jour, aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les alternatives non médicamenteuses sont la transplantation hépatique dans les cas graves avec cholestase majeure et hypertension portale

► Conclusion

En dehors de la greffe pour les stades avancés de la maladie, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Angleterre	Evaluation en cours Dossier soumis le 30/09/2016	Même indication
Ecosse	Evaluation en cours Dossier soumis le 4/11/2016	
Suède	Evaluation en cours Dossier soumis le 13/12/2016	
Allemagne	Evaluation en cours Dossier soumis le 9/01/2017	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire a fait état de 3 études :

- 2 études de phase II (747-201 et 747-202) de recherche de doses dont l'objectif était d'évaluer la tolérance (critère de jugement principal) et l'efficacité d'OCALIVA en monothérapie ou en association à l'AUDC en termes de pourcentage de variation de phosphate alcaline (PAL) après 3 mois de traitement à différentes doses.
- 1 étude de phase III (Etude POISE, 747-301), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'OCALIVA 10 mg/jour et titré (5 mg/j pendant 6 mois puis 10 mg/j) versus placebo en termes de d'activité sérique des PAL et de la bilirubinémie totale (critère combiné) après 12 mois.

Les premières données issues de l'ATU de cohorte accordée par l'ANSM seront également présentées.

Compte tenu des critères principaux de jugement choisis dans ces études, une AMM conditionnelle a été validée et conditionnée par l'EMA à la réalisation de deux études comparatives

versus placebo confirmant l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA (études 747-302 et 747-401) ; ces études sont actuellement en cours (cf. paragraphe 08.5).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de phase II

Deux études de recherche de dose (747-201 et 747-202) avaient pour objectif principal l'évaluation de la tolérance d'OCALIVA versus placebo. Elles ont démontré une différence significative entre OCALIVA et placebo en termes d'activité des PAL (critère secondaire de jugement) et l'absence de bénéfice supplémentaire des doses supérieures à 10 mg/j testées (25 et 50 mg/j) avec en contrepartie une augmentation des effets indésirables et de leur sévérité (notamment le prurit, rapporté en début de traitement) cf. paragraphe 08.2.

8.1.2 Etude POISE, de phase III

Il s'agit d'une étude de phase III (747-301) randomisée, en double-aveugle (1:1 :1) comparant OCALIVA 10 mg/j, OCALIVA avec schéma de titration (5 mg/j pendant 6 mois puis 10 mg/j) à un placebo. Elle a été, réalisée chez 216 patients avec cholangite biliaire primitive (CBP) qui présentaient une réponse insuffisante à l'AUDC ou lui étaient intolérants et ont été suivis pendant 12 mois. Un suivi à long terme (5 ans) des patients de cette étude est actuellement en cours. Une analyse *post-hoc* des patients cirrhotiques a également été présentée ; compte tenu de cette méthodologie, les résultats ne seront pas présentés.

Critères d'inclusion : patients adultes avec

- cholangite biliaire primitive définie par au moins deux des facteurs diagnostiques suivants :
 - o antécédents de PAL élevées depuis au moins 6 mois,
 - o présence d'anticorps anti-mitochondries (AAM) ou si absence d'AAM ou faible présence d'AAM (<1 :80), présence d'anticorps spécifiques à la CBP (anti-GP210 et/ou anti-SP100) et/ou anticorps de type anti-M2 (anticorps anti-pyruvate déshydrogénase, anticorps anti-2-oxo-acide déshydrogénases),
 - o biopsie hépatique confirmant une CBP.
- au moins une des caractéristiques biochimiques suivantes :
 - o activité sérique des PAL $\geq 1,67x$ LSN ;
 - o bilirubinémie totale $> LSN$ mais $< 2x$ LSN
- traités par AUDC depuis au moins 12 mois (dose stable depuis au moins 3 mois) avant l'inclusion ou intolérant au traitement par AUDC (pas de traitement par AUDC ≥ 3 mois).

Traitements :

OCALIVA 10 mg/j, n=73,

OCALIVA 10 mg après titration, n=70,

Placebo, n=73.

Les patients devaient conserver leur traitement par AUDC à l'exception des patients intolérants (7 % des patients).

Critère principal de jugement : différence entre OCALIVA 10 mg/j et placebo.

Pourcentage de répondeurs à 12 mois, c'est-à-dire atteignant simultanément les critères biochimiques suivants :

- Activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) $< 1,67$ LSN,
- Réduction de l'activité sérique des PAL $\geq 15\%$,
- Bilirubine totale $< LSN$.

Critères secondaires de jugement :

La comparaison entre le groupe OCALIVA titration et placebo était défini comme le principal critère de jugement secondaire.

Les 11 autres critères secondaires n'ont pas été hiérarchisés. Ils comprenaient :

- La proportion de patients atteignant des taux de PAL < 1,67 LSN, bilirubine totale < LSN et la diminution de l'activité sérique de PAL > 15% entre l'inclusion et 12 mois,
- La proportion de patients atteignant des taux de PAL < 1,67 LSN, bilirubine totale < LSN et la diminution de l'activité sérique de PAL > 15% entre l'inclusion et 6 mois,
- L'évolution absolue et relative de l'activité sérique des PAL entre l'inclusion et 6 mois,
- L'évolution absolue et relative de l'activité sérique des PAL entre l'inclusion et 12 mois,
- La proportion de patients avec diminution de l'activité sérique en PAL ≥ 10%, 15%, 20% et 40%,
- Critères de réponse biochimique au traitement :
 - o Activité sérique des PAL ≤ 3x LSN et ASAT ≤ 2x LSN et bilirubinémie totale ≤ LSN (critère Paris I),
 - o Activité sérique des PAL < 1,5x LSN et ASAT < 1,5x LSN et bilirubinémie totale ≤ LSN (critère Paris II),
 - o Activité sérique des PAL ≤ 1,67x LSN et bilirubinémie totale ≤ LSN (critère Mayo II ; [17])
 - o Activité sérique des PAL ≤ 1,67x LSN (critère Toronto II)
 - o Bilirubinémie normale (valeurs ≤ LSN) et albumine normale (valeurs ≥ LSN) (critères Rotterdam)
- Examens biochimiques :
 - o PAL, GGT, ALAT, ASAT, bilirubinémie totale et conjuguée, albuminémie, temps de prothrombine (PT) et INR (International Normalized Ratio) mesurés par l'évolution relative et absolue depuis l'inclusion
- Symptômes spécifiques à la maladie :
 - o PBC-40 (mesure de la qualité de vie chez les patients atteints de CBP)
 - o Questionnaire d'évaluation par le patient
 - o Biomarqueurs et évaluation non-invasive de la fibrose hépatique mesurés par l'évolution absolue depuis l'inclusion :
 - o Marqueurs de la fibrose hépatique, de l'inflammation et autres biomarqueurs pertinents : CRP, TNF-α, TGF-β, FGF-19, IL-6, CK-18, autotaxine (ATX) et acide lysophosphatidique
 - o Score ELF (Enhanced Liver Fibrosis) et ses composantes (HA, P3NP et TIMP-1)
 - o Mesure de l'élasticité hépatique (élastométrie hépatique - Fibroscan®)
- Acides biliaires sériques
 - o Concentrations des acides biliaires totaux, acides biliaires endogènes totaux, et totaux pour les acides biliaires individuels (AUDC, ACDC, ADC, AC et ALC) et leurs conjugués respectifs
 - o Proportion de chacun des acides biliaires individuels
- Acide Obétiolique plasmatique (évaluation pharmacocinétique).

RÉSULTATS :

A l'inclusion les groupes étaient globalement comparables.

L'âge moyen était de 55,8 ans [29 à 86] et 81% des patients étaient âgés de < 65 ans. La majorité des patients étaient des femmes, le poids corporel moyen de 69,8 kg et l'IMC moyen de 26 kg/m². La majorité (93%) de la population était traitée par AUDC à l'inclusion et 91% des patients ont terminé les 12 mois de l'étude.

Tableau 1 : résultats du critère de jugement principal de l'étude POISE

	OCALIVA 10 mg/j N=73	OCALIVA titration (5 puis 10 mg/j) N=70	Placebo N=73
Critère de jugement principal :			
- Pourcentage de répondeurs (n)	47% (34)	46% (32)	10% (7)
- Pourcentages de non répondeurs (n)	53% (34)	54% (38)	90% (66)
- p versus placebo	p<0,0001	p<0,0001	

Après 12 mois de traitement le pourcentage de répondeurs atteignant simultanément un critère biochimique combiné associant activité des phosphatases alcalines (PA) <1,67 LSN, réduction de l'activité des PA \geq 15% et bilirubine totale < LSN a été significativement plus élevé dans les groupes traités par OCALIVA que dans le groupe placebo (cf Tableau 1) .

Cette étude repose uniquement sur le suivi de paramètres biochimiques. Si une augmentation du pourcentage de répondeurs a été observée, les résultats ne démontrent pas un retour à la normale des valeurs biochimiques concernées.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude POISE, au total 19 patients ont arrêté prématurément l'étude : 1 décès, 8 (4%) dû à l'apparition d'un prurit, 6 (3%) en raison d'un autre effet indésirable (contusion, troubles gastro-intestinaux, insuffisance cardiaque, hallucination, pneumopathie interstitielle) et 4 (2%) pour retrait de consentement.

Deux patients (3%) du groupe placebo, 5 patients (7%) du groupe titration et 8 patients (11%) du groupe 10 mg ont rapporté au moins un événement indésirable ayant conduit à la sortie d'étude. La majorité des événements indésirables ayant conduit à la sortie d'étude a été attribuée à un prurit et a été rapportée dans le groupe de traitement par OCALIVA 10 mg (n=10).

Au total, 54/73 (74%) des patients du groupe OCALIVA 10 mg/j, 42/70 (60%) des patients du groupe OCALIVA titration et 38/73 (52%) des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables. Pour 22/216 patients ces effets étaient graves. Les plus fréquents ont été :

- Prurit : 66% versus 50% versus 37%,
- Fatigue : 8% versus 9% versus 11%
- Nausées : 5% versus 4% versus 5%.

Dans les 2 études de phases II, les effets indésirables les plus fréquents ont été : prurit modéré à sévère (conduisant dans certains cas à des arrêts de traitement), nausées, fatigue, et arthralgie. Le prurit a été l'événement indésirable le plus fréquent, rapporté chez 47%, 85% et 80% des patients traités par les doses de 10 mg, 25 mg et 50 mg, contre 50% chez les patients traités par placebo.

Ces études ont mis en évidence un effet dose-dépendant d'OCALIVA sur l'apparition d'événements de prurit ce qui a conduit à la réalisation de l'étude de phase III en intégrant un bras évaluant l'efficacité et la tolérance d'OCALIVA administré avec un schéma de titration (5 mg/j puis 10 mg/j).

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient le prurit (63 %) et la fatigue (22 %). Le taux des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement était de 1 % dans le groupe OCALIVA avec augmentation de dose et de 11 % dans le groupe OCALIVA 10 mg. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement était le prurit. La plupart des cas de prurit se sont produits durant le premier mois du traitement et ont disparu lors de la poursuite du traitement. »

En ce qui concerne le prurit, le RCP précise : « Environ 60 % des patients présentaient des antécédents de prurit à l'inclusion dans l'étude de phase III. Le prurit lié au traitement est généralement apparu durant le premier mois suivant l'instauration du traitement.

Les patients inclus dans le bras OCALIVA avec augmentation de dose⁵ ont présenté une plus faible incidence de prurit (56 % et 70 %, respectivement) et un taux inférieur d'interruption de traitement liée au prurit (1 % et 10 %, respectivement) par rapport aux patients qui ont commencé par une dose de 10 mg une fois par jour.

Les pourcentages de patients nécessitant une intervention (c.-à-d. ajustements de posologie, interruptions de traitement ou instauration d'antihistaminiques ou de résines chélatrices des acides biliaires) étaient de 41 % dans le bras OCALIVA 10 mg, de 34 % dans le groupe avec augmentation de dose d'OCALIVA et de 19 % dans le groupe placebo. »

8.2.3 Données issues du PGR

Un plan de gestion des risques a été mis en place dans le cadre de l'AMM, il comprend les éléments développés ci-dessous :

Risques importants identifiés	Risques importants potentiels	Informations manquantes
Prurit	Lésions hépatiques	Utilisation chez des patients atteints d'autres pathologies hépatiques
	Événements cardiovasculaires athérosclérotiques secondaires à une modification du profil lipidique	Utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (classes B et C de Child-pugh)
		Utilisation chez les patients présentant un carcinoma hépatocellulaire
		Utilisation après transplantation hépatique
		Utilisation chez les patients âgés et très âgés (≥65 ans)
		Utilisation en cours de grossesse ou d'allaitement
		Tolérance à long terme

Des mesures de minimisation des risques ont également été identifiées et seront mises en place à travers le Résumé des Caractéristiques du Produit et une notice d'information à destination des patients.

Le prurit en tant que « risque important identifié » et les lésions hépatiques en tant que « risque important potentiel » sont signalés dans le RCP, ce qui n'est pas le cas des « Événements cardiovasculaires athérosclérotiques secondaires à une modification du profil lipidique ».

08.3 Données issues de l'ATU de Cohorte

OCALIVA 5 mg a bénéficié d'une ATU de cohorte entre le 23 novembre 2016 le 23 janvier 2017. Au total, 33 patients ayant une cholangite biliaire primitive, insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC, ont été inclus. Par ailleurs, 3 patients avaient bénéficié d'une ATU nominative avant le début de l'ATU de cohorte. Considérant la courte période entre l'instauration de l'ATU et l'évaluation de OCALIVA, il n'y a pas de donnée clinique (efficacité et tolérance) de suivi analysable.

Deux événements indésirables graves ont été rapportés : œdème aigu du poumon, choc septique sur colostomie et aggravation de l'état antérieur (perte de cheveu, prurit).

⁵ Correspondant au bras titration dans l'étude 301.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité OCALIVA repose sur deux études de phase II de recherche de dose (747-201 et 747-202) dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance et l'étude POISE (747-301), de phase III, dont l'objectif principal était l'évaluation de son efficacité.

Principales données d'efficacité :

Deux études de recherche de dose (747-201 et 747-202) avaient pour objectif principal l'évaluation de la tolérance d'OCALIVA versus placebo. Elles ont démontré une différence significative entre OCALIVA et placebo en termes d'activité sérique des PAL (critère secondaire de jugement) et l'absence de bénéfice supplémentaire des doses supérieures à 10 mg/j, au dépend d'une augmentation du prurit.

L'étude de phase III POISE (747-301), comparative, randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité d'OCALIVA 10 mg/j, OCALIVA 10 mg avec schéma de titration (5 mg/j pendant 6 mois puis 10 mg/j) versus placebo, sur un critère biochimique combiné chez 216 patients avec cholangite biliaire primitive (CBP) présentant une réponse insuffisante ou intolérants à l'AUDC. Après 12 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs atteignant simultanément une activité des phosphatases alcalines (PAL) <1,67 LSN, une réduction de l'activité des PAL \geq 15% et une bilirubine totale < LSN a été significativement plus élevée dans les groupes traités par OCALIVA que dans le groupe placebo (34/73 -47%- $p < 0,0001$ et 32/70 -46%- versus 7/73 -10%).

Principales données de tolérance :

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus sévère a été le prurit, intervenant principalement dans le mois suivant l'instauration du traitement. Les études ont confirmé que cet effet était plus fréquemment observé en l'absence de titration. Ainsi, le RCP recommande, la dose initiale de 5 mg/jour et en fonction de l'évaluation de la tolérance après 6 mois, une augmentation de la dose à 10 mg/ jour afin d'obtenir une réponse optimale.

En ce qui concerne le prurit, le RCP précise : « Environ 60 % des patients présentaient des antécédents de prurit à l'inclusion dans l'étude de phase III. Le prurit lié au traitement est généralement apparu durant le premier mois suivant l'instauration du traitement.

Les patients inclus dans le bras OCALIVA avec augmentation de dose ont présenté une plus faible incidence de prurit (56 % et 70 %, respectivement) et un taux inférieur d'interruption de traitement liée au prurit (1 % et 10 %, respectivement) par rapport aux patients qui ont commencé par une dose de 10 mg une fois par jour [...] »

Discussion :

L'efficacité d'OCALIVA chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC ou intolérants n'a été démontrée par rapport au placebo que sur un critère biochimique combiné intermédiaire associant une activité des phosphatases alcalines (PAL) <1,67 LSN, une réduction de l'activité des PAL \geq 15% et une bilirubine totale < LSN.

Si une augmentation du pourcentage de répondeurs a été observée, les résultats ne démontrent pas un retour à la normale des valeurs biochimiques concernées, seules valeurs prédictives de l'évolution clinique de la maladie.

Ainsi, la pertinence clinique de ce critère combiné est discutable dans la mesure où d'une part le poids de chacun des paramètres biochimiques inclus sur la morbidité associée à cette maladie (évolution de la maladie vers la fibrose et la décompensation de la fibrose) n'est pas établi et que d'autre part seule une analyse de la réduction de ces valeurs était prévue.

L'efficacité de l'acide obéticholique sur la réduction ou la prévention du prurit n'a pas été évaluée. Néanmoins, la fréquence du prurit comme événement indésirable lié au traitement, apparaissant lors du premier mois d'instauration du traitement suggère l'absence d'efficacité d'OCALIVA sur ce symptôme.

Par ailleurs, seuls 7 % des patients de l'étude étaient intolérants AUDC, l'efficacité d'OCALIVA chez ces patients est donc difficilement quantifiable.

Au total et compte tenu de la nature du critère de jugement principal choisi dans cette étude, le bénéfice clinique est encore inconnu justifiant ainsi la réalisation des deux études comparatives versus placebo confirmant l'efficacité clinique et l'innocuité d'OCALIVA (études 747-302 et 747-401), demandées par l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM.

Sur la base des données disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, OCALIVA apporte une réponse partielle au besoin non couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 4, paragraphe 7, du règlement (CE) no 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description des études interventionnelles	Échéance
<p>Étude 747-302 : Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit effectuer et soumettre les résultats de l'étude 747-302, une étude multicentrique de validation, contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée évaluant les bénéfices cliniques liés au traitement OCALIVA chez les patients atteints de CBP qui, soit ne répondent pas, ou sont intolérants au traitement par AUCD basé sur des résultats cliniques. Justification : examiner l'effet de l'acide obéticholique sur des résultats cliniques chez des sujets atteints de CBP.</p>	Rapport final : 2023
<p>Étude interventionnelle 747-401 : Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit effectuer et soumettre les résultats de l'étude 747-401, une étude contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée évaluant l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'OCALIVA chez les patients atteints de CBP et présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Justification : évaluer les incertitudes liées au manque de données dans une population avec une maladie du foie à un stade plus avancé.</p>	Rapport final : 2020

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ^{1,2,3,4}

Chez les patients avec cholangite biliaire primitive, selon les recommandations de l'EASL et de l'AASLD, le traitement de première intention repose sur la prescription d'acide ursodésoxycholique (AUCD) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j et ce quel que soit le stade de la maladie. Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUCD est d'autant meilleure que le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie.

Au stade très avancé de la maladie, devenu très rare sous AUCD, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

Place d'OCALIVA :

L'efficacité d'OCALIVA chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUCD ou intolérants n'a été démontré par rapport au placebo que sur un critère biochimique combiné intermédiaire associant une activité des phosphatases alcalines (PAL) <1,67 LSN, une réduction de l'activité des PAL \geq 15% et une bilirubine totale < LSN. L'intérêt d'OCALIVA sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Dans ce contexte, OCALIVA pourra être proposé, en deuxième intention, aux seuls patients non répondeurs ou intolérants à l'AUCD.

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

010.1 Service Médical Rendu

▮ La cirrhose biliaire primitive est une maladie inflammatoire chronique rare, auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques, responsable d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose.

▮ L'efficacité d'OCALIVA chez les patients adultes ayant une cholangite biliaire primitive insuffisamment répondeurs à l'AUDC ou intolérants n'a été démontrée par rapport au placebo que sur un critère biochimique combiné intermédiaire. L'intérêt d'OCALIVA sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Chez ces patients son rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Les spécialités OCALIVA entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

▮ En dehors de la greffe pour les stades avancés de la maladie, il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

▮ Les spécialités OCALIVA sont des traitements de deuxième intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie, responsable à termes d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose hépatique,
- sa prévalence,
- du besoin médical chez les patients présentant une réponse insuffisante ou intolérants à l'AUDC,
- l'absence de démonstration d'une efficacité clinique ni d'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,

OCALIVA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCALIVA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC. » et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du choix du critère de jugement, un critère biochimique combiné intermédiaire associant une activité des phosphatases alcalines (PA) <1,67 LSN, une réduction de l'activité des PA \geq 15% et une bilirubine totale < LSN,

- des résultats qui montrent une augmentation du pourcentage de répondeurs avec OCALIVA par rapport au placebo mais qui ne démontrent pas un retour à la normale des valeurs biochimiques concernées, seules valeurs prédictives de l'évolution clinique,
- de l'absence de donnée de morbi-mortalité,
- malgré le besoin médical non couvert chez les patients en échec ou intolérants à l'AUDC,

la Commission considère que, dans l'attente des résultats des études en cours, OCALIVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients avec cholangite biliaire primitive en échec ou intolérants à l'AUDC.

010.3 Population cible

La population cible d'OCALIVA correspond aux patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) et ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à l'AUDC.

Selon une étude française conduite entre 2006 et 2013, le taux d'incidence de la CBP serait estimé à 1,0 cas pour 100 000 habitants par an et le taux de prévalence à 24,3 pour 100 000 habitants². Après extrapolation à la population générale au 1^{er} janvier 2017, l'incidence de la CBP serait d'environ 670 nouveaux cas par an, pour une prévalence estimée à environ 16 300 patients environ⁶.

Dans une étude observationnelle rétrospective française non publiée, réalisée en 2016, sur échantillon de 378 patients, plus de 96 % des patients atteints de CBP étaient traités par AUDC⁷.

D'après les données de la littérature, environ 40 % des patients auraient une réponse insuffisante au traitement par AUDC après un an de suivi, sur la base des critères de Paris et près de 5 % d'entre eux seraient intolérants à ce traitement^{7,8,9}.

Estimation

Considérant ces données, d'interprétation toutefois limitée, la population cible prévalente d'OCALIVA est estimée à un maximum de 7 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁶ Dahlqvist G, F Gaouar, F Carrat, et al. «Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but non-established primary biliary cholangitis». *Hepatology* 2017;65:152-63.

⁷ Corpechot C. Description de la population des patients pris en charge pour CBP en France (étude DESCRIPT), Poster présenté au congrès de l'AFEF (Société Française d'Hépatologie). 2016.

⁸ Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. «Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome» *J Hepatol* 2011;55:1361-7.

⁹ Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al. «Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in primary biliary cirrhosis,» *Hepatology* 2008; 48:871-7.