

Décision n° 2024.0367/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'autorisation d'accès précoce de la spécialité IQIRVO (élafibranor)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IQIRVO (élafibranor) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire IPSEN PHARMA pour la spécialité IQIRVO (élafibranor), reçue le 1^{er} octobre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 11 octobre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **IQIRVO (élafibranor)**, dans l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2^{ème} ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

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

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée : le bézafibrate. Les situations dans lesquelles le bézafibrate, traitement de 2^{ème} ligne, ne peut être prescrit ne représentent qu'un très petit sous-groupe de patients pour lequel on ne dispose pas de donnée.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où la cholangite biliaire primitive évolue très lentement chez la majorité des patients sauf s'ils sont à un stade avancé (cirrhose) et qu'il existe un traitement approprié.

- IQIRVO (elafibranor) n'est pas présumé innovant étant donné que, sur la base des données disponibles, il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, compte tenu de l'absence d'efficacité établie sur le prurit ou la fatigue, et sur le recours à la transplantation hépatique. Les résultats d'efficacité, en comparaison au placebo, portent sur un critère composite intermédiaire (phosphatases alcalines et bilirubinémie), dont l'effet sur la bilirubinémie n'est pas établi et celui sur la normalisation des phosphatases alcalines, très pertinent, est faible. Le plan de développement est adapté avec des résultats attendus portant sur un critère de jugement clinique et issue d'une étude de phase 3 contrôlée randomisée *versus* placebo. Dans l'attente des données confirmatoires, il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur le caractère grave, rare, et invalidant de la maladie ainsi que sur la présomption d'innovation.

Cependant, il ne partage pas l'appréciation de la CT sur l'existence de traitement approprié et la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement. En effet, pour la population ciblée par la présente demande, à savoir chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2ème ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur, le collège estime qu'il n'existe pas de traitement approprié. Dès lors, il considère que le traitement ne peut pas être différé puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que le critère énoncé au 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique n'est pas rempli pour l'indication « Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2ème ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur ».

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

Article 2

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

Fait le 19 décembre 2024.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

elafibranor

IQIRVO 80 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Cholangite biliaire primitive
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2^{ème} ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur. »

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

La cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement cirrhose biliaire primitive) est une maladie rare, grave et invalidante. Elle se caractérise par une inflammation et une destruction progressives des tissus hépatiques, évoluant en cirrhose du foie qui finit par exiger une greffe du foie. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare (prévalence d'environ 24,3 pour 100 000 habitants), chronique et progressive caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie, le prurit et la fatigue étant des symptômes invalidants très fréquents.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée : le bézafibrate. Les situations où le bézafibrate, traitement de 2^{ème} ligne, ne peut être prescrit ne représentent qu'un très petit sous-groupe de patients pour lequel on ne dispose pas de donnée.

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

IQIRVO (elafibranor) n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge sur la base des données disponibles, compte tenu de l'absence d'efficacité établie à ce jour sur le prurit ou la fatigue, et sur le recours à la transplantation hépatique. Les résultats d'efficacité, en comparaison au placebo, portent sur un critère composite intermédiaire (phosphatases alcalines et bilirubinémie), dont l'effet sur la bilirubinémie n'est pas établi et celui sur la normalisation des phosphatases alcalines, très pertinent, est faible.

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

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

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.1.1 Etude pivotale de phase III (ELATIVE)	9
3.1.2 Etude de phase 2 GFT505b-216-1	16
3.2 Profil de tolérance	16
3.3 Modification du parcours de soins	18
3.4 Programme d'études	18
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
5.5 Recommandations	21

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « <i>IQIRVO</i> est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC ». – Demande d'accès précoce (post-AMM) : périmètre de l'indication concerné par la demande plus restreint que celui de l'AMM : « traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2^{ème} ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	elafibranor (code A05AX06) IQIRVO 80 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP 34009 303 022 2 4)
Laboratoire	Ipsen Pharma (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : AMM conditionnelle du 10/09/2024 .
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Prescription initiale réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie. • (Renouvellement de la prescription non restreint) – Statuts particuliers • AMM conditionnelle • Médicament orphelin : statut octroyé le 25/07/2019 et confirmé par le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) le 29/07/2024. • Autorisation d'accès compassionnelle octroyée par l'ANSM à IQIRVO à compter du 09/08/2024 dans l'indication de l'AMM.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour. Patients âgés : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Insuffisance hépatique : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'est pas recommandée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) α/δ .
Mécanisme d'action	Selon le RCP : « l'elafibranor et son principal métabolite actif, le GFT1007, sont des doubles agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) α/δ . Les PPAR α/δ sont considérés comme des régulateurs clés de l'homéostasie des acides biliaires (AB), de l'inflammation et de

	la fibrose. L'activation des PPAR α et PPAR δ diminue la toxicité de la bile et améliore la cholestase en modulant la synthèse, la détoxification et les transporteurs des acides biliaires. L'activation de PPAR α et PPAR δ a également des effets anti-inflammatoires en agissant sur différentes voies. »
Information au niveau international	USA : IQIRVO a l'AMM aux Etats-Unis depuis juin 2024 dans la même indication que celle approuvée dans l'UE. Europe : pas d'évaluation disponible par une autre agence HTA (IQWIG, NICE ...).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 11 décembre 2024. • Date d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (ALBI, contribution écrite) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

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

Description de la maladie

La cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement cirrhose biliaire primitive) est une maladie chronique du foie qui se caractérise par une inflammation et une destruction progressives des tissus hépatiques, évoluant en cirrhose du foie qui finit par exiger une greffe du foie. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare, chronique et progressive caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Bien que considérée comme une maladie auto-immune, d'autres facteurs ont récemment été évoqués dans la pathogenèse de la maladie qui est mal comprise.

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

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

Environ 60 % des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic (posée dans le cadre d'une élévation de l'activité sérique de la PAL ou de la gamma-glutamyl transférase (γ GT), de maladies auto-immunes non hépatiques [polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, psoriasis ...], d'une concentration élevée en cholestérol, d'une cholestase non résolue après l'accouchement). La plupart des patients deviennent symptomatiques dans les 10 ans suivant le diagnostic. Chez les patients non traités ou chez ceux qui ne répondent pas suffisamment à l'acide ursodésoxycholique (UDCA), la CBP

¹ Cf. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Iqirvo. International non-proprietary name: elafibranor. Procedure No. EMEA/H/C/006231/0000. 25 July 2024. EMA/372188/2024.

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs). Cholangite Biliaire Primitive. Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes. Novembre 2021.

³ ALBI: association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires: <https://www.albi-france.org>

⁴ Orphanet : www.orpha.net

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

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

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

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

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

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

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

Épidémiologie

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

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

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations européennes de l'EASL⁵ et américaines de l'AASLD⁶, l'acide ursodéoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en 1^{ère} ligne chez les patients avec CBP associée à des anomalies des enzymes hépatiques quel que soit le stade de la maladie. Son efficacité est d'autant meilleure qu'il est débuté à un stade précoce de la maladie. Une réponse biologique insuffisante est définie par des PAL > 1,5N, ou des aminotransférases > 1,5N ou une bilirubine élevée (critères de Paris-2) après 6 à 12 mois de traitement par AUDC. La survie sans transplantation est améliorée pour la majorité des patients traités par AUDC. Aucun effet de l'AUDC n'a été établi sur la fatigue et le prurit, ni sur les complications (décès, cirrhoses, cancers du foie notamment). De 20% à 40% des patients auraient une réponse biologique insuffisante à ce médicament. Un traitement de 2^{ème} ligne peut alors être envisagé généralement en association à l'AUDC (sauf si l'AUDC est mal toléré par le patient).

Les médicaments de 2^{ème} ligne sont le bézafibrate et l'acide obéticholique (OCALIVA⁷) :

- le bézafibrate, utilisé hors AMM dans cette indication, a fait l'objet d'une étude comparative randomisée versus placebo de phase III⁸. Il est recommandé comme traitement de 2^{ème} ligne par la SNFGE et l'AFEF⁹, et par l'AASLD. La posologie habituelle est de 400 mg/j. Son principal effet indésirable est la survenue de douleurs musculaires. Il est déconseillé en cas d'insuffisance rénale.
- l'acide obéticholique (OCALIVA) est débuté à la posologie de 5 mg/j qui peut être augmenté à 10 mg/j au bout de 6 mois en cas de bonne tolérance et de réponse biologique insuffisante. **Son principal effet indésirable est le prurit, et son utilisation est déconseillée en cas de cirrhose avancée (insuffisance hépatique avec score de Child-Pugh B ou C) ou décompensée. Récemment, l'EMA a recommandé l'abrogation de son AMM.**

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Le bézafibrate (BEFIZAL), utilisée hors AMM dans le traitement de la CBP, est recommandée dans le traitement de la CBP en association avec l'AUDC en cas de réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2021 dans la CBP. « Selon une revue systématique de la Cochrane¹⁰, le bézafibrate n'a pas démontré d'effet par rapport à l'absence d'intervention sur la mortalité, la morbidité liée au foie, les effets indésirables, et le prurit chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive. Aucun effet significatif du bézafibrate sur la mortalité, la morbidité liée au foie ou les effets indésirables n'a été retrouvé lorsque comparé à l'acide ursodésoxycholique. Aucun des essais n'avait évalué la qualité de vie ou la fatigue. Les données semblent indiquer un possible effet positif de l'intervention au bézafibrate sur certaines mesures de la biochimie du foie en comparaison avec le groupe témoin, mais les effets

⁵ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67(1):145-172.

⁶ Lindor K et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69(1):394-419.

⁷ Cf. Avis de réévaluation pour l'acide obéticholique (OCALIVA 5 mg, 10 mg, comprimé) rendu par la Commission le 27 mai 2020.

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

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

¹⁰ Rudic J S et al. Le bézafibrate pour la cirrhose biliaire primitive. Cochrane Database of Systematic Reviews Review – Intervention. Version published: 18 January 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009145.pub2>

observés pourraient être dus à des erreurs systématiques ou à des erreurs aléatoires. Nous avons besoin de plus d'essais cliniques randomisés portant sur les effets du bézafibrate sur la cirrhose biliaire primitive et ne comportant que de faibles risques d'erreurs systématiques et d'erreurs aléatoires. »

OCALIVA (acide obéticholique) a obtenu une ATU de cohorte dans le traitement de la CBP le 8/11/2016. Après l’obtention de l’AMM, la spécialité a basculé dans un cadre de prise en charge au titre du post-ATU, puis au titre du dispositif d’accès précoce à compter du 1 juillet 2021. Suite au retrait de la demande d’inscription sur les listes de remboursement par le laboratoire en février 2022, la prise en charge au titre de l’accès précoce a été interrompue à compter du 29/06/2022. Les dispositions relatives aux continuités de traitement étaient applicables pour les seuls patients dont le traitement a été initié avant cette date. Au-delà de la période légale de continuité de traitement de 1 an, le laboratoire s’est engagé à mettre à disposition OCALIVA à titre gracieux aux patients en impasse thérapeutique¹¹ pendant une durée complémentaire prenant fin au plus tard 12 mois après la date de dépôt de réévaluation auprès de la HAS. **Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque sur la base de données cliniques nouvelles (AMM conditionnelle), l’EMA a recommandé l’abrogation de l’AMM, l’étude de confirmation de phase III 747-302 (Cobalt) chez des patients atteints de CBP n’ayant pas confirmé de bénéfice clinique¹².**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non / en cours
OCALIVA (acide obéti- cholique) ADVANZ PHARMA	Non	Traitement de la cholangite biliaire primitive en associa- tion avec l'acide ur- sodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffi- sante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC	7 juin 2017 (inscription)	Important	Dans l'attente des résul- tats des études en cours, ASMR V chez les patients avec cholangite biliaire primitive en échec ou in- tolérants à l'AUDC	Non
			27 mai 2020 (réévaluation de l'ASMR)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traite- ment de la cholangite bi- liaire primitive chez les adultes ayant une ré- ponse insuffisante à l'AUDC ou en monothéra- pie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

**Au total, BEFIZAL (bézafibrate), bien qu’utilisé hors AMM, est considéré comme un compa-
rateur cliniquement pertinent en 2^{ème} ligne de traitement (après l’AUDC) mais généralement en
association à l’AUDC (intolérance à l’AUDC rare). Néanmoins, son intérêt clinique sur les com-
plications est incertain.**

➔ **Traitements non-médicamenteux**

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

¹¹ Les patients en impasse thérapeutiques étaient définis comme suit : patients traités par une bithérapie contenant OCALIVA, pré-
cédemment identifiés comme étant intolérants ou présentant une contre-indication à une autre molécule ; patients traités en trithé-
rapie contenant OCALIVA et pour laquelle une efficacité est rapportée par les experts.

¹² Ocaliva (acide obéticholique) : recommandation d’abrogation de l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans l’Union
européenne en raison d’un bénéfice clinique non confirmé. Publié par l’ANSM le 07/08/2024.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC (acide ursodésoxycholique), le bézafibrate (hors AMM) contribue partiellement à la couverture du besoin médical, avec un niveau de preuve incertain. Il persiste donc un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments ayant des profils d'efficacité et de tolérance améliorés dans le traitement de la CBP. Le besoin médical est insuffisamment couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité de l'elafibranor (IQIRVO) dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) chez l'adulte repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 3 (étude GFT505B-319-1 dite ELATIVE) comparative versus placebo.

On dispose également des résultats d'une étude de phase 2 (GFT505b-216-1) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle et en trois groupes parallèles, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la sécurité de l'elafibranor aux posologies de 80 mg/j et 120 mg/j chez des patients adultes atteints de CBP et ayant une réponse inadéquate à l'AUDC. Les résultats de cette étude sont pris en compte pour l'analyse du profil de sécurité.

Le plan de développement clinique prévoit une seconde étude de phase 3 visant à démontrer le bénéfice clinique (étude ELFIFENCE CLIN-60190-454) en se basant sur un critère de jugement composite (Cf. rubrique 3.6. Programme d'études).

3.1.1 Etude pivotale de phase III (ELATIVE)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, conduite chez des adultes de moins de 75 ans atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) et ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à l'acide ursodésoxycholique (AUDC). La durée de la phase randomisée de l'étude a été au minimum de 52 semaines¹³. Les données d'efficacité sont présentées pour la période en double-aveugle commune (jusqu'à la semaine 52), qui correspond à l'analyse principale. Le protocole prévoit une phase d'extension, non comparative, tous les patients recevant 80 mg/j d'elafibranor, d'une durée de 4 à 5 ans (en cours, soit une durée totale de participation pouvant atteindre 6 ans). Parmi les critères d'inclusion figurent un traitement par AUDC depuis au moins 12 mois avant l'inclusion (dose stable depuis au moins 3 mois) ou l'intolérance à l'AUDC (pas de traitement depuis au moins 3 mois avant l'inclusion), et un traitement pour le prurit (cholestyramine, rifampicine, naltrexone, sertraline) à dose stable depuis ≥ 3 mois avant l'inclusion. Les patients pouvaient continuer à recevoir au cours de l'étude l'AUDC, à la même posologie prise à l'inclusion.

Les patients ayant une cirrhose décompensée n'ont pas été inclus.

L'étude a été conduite dans 14 pays (82 centres), dont 5 centres en France ayant inclus 7 patients. L'étude a débuté le 24/09/2020 (1er patient inclus) ; la base a été clôturée pour la phase en double-aveugle lors de la visite de fin d'étude en semaine 52 du dernier participant inclus le 1/06/2023.

Traitements reçus

¹³ Une période en double-aveugle d'une durée variable pouvant aller jusqu'à 52 semaines supplémentaires était également prévue (poursuite du traitement par elafibranor ou placebo jusqu'à la dernière visite (semaine 52) du dernier patient inclus dans l'étude ou jusqu'à une durée totale de traitement de 104 semaines (selon l'événement survenant en premier).

Un total de 161 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir **par voie orale** soit l'elafibranor (n = 108) à la posologie de 80 mg x1/j, soit un placebo (n = 53) x1/j. **La majorité (95 %) des patients ont aussi reçu l'AUDC (5% seulement donc ont reçu une monothérapie car ne tolérant pas l'AUDC). Le protocole prévoyait également la possibilité d'un traitement de secours pour réduire le prurit.**

La randomisation a été stratifiée sur deux facteurs à l'inclusion :

- concentration sérique de phosphatases alcalines (PAL) > 3 fois la valeur limite supérieure normale (LSN) ou de bilirubine totale (BT) > LSN,
- et score de prurit à une échelle d'évaluation numérique (PBC Worst Itch Numeric Rating Scale score ou score WI-NRS) ≥ 4 en moyenne durant les 14 jours précédant l'inclusion.

Il y a eu quatre séries d'amendements au protocole, avec notamment :

Amendement 1 (décembre 2020) : ajout d'un critère secondaire d'évaluation du prurit par le patient et mise à jour des critères de non-inclusion (exposition préalable à l'acide obéticholique et à seladelpar).

Amendement 2 (mars 2022) : modification des critères d'inclusion pour inclure au moins 10% de patients non cirrhotiques modérément avancés selon les critères de Rotterdam, et au moins 20% de patients à risque de progression (TB >0,6xULN).

Amendement 3 (septembre 2022) : critère secondaire hiérarchisé du score WI-NRS à S 52 évalué désormais dans le sous-groupe des patients ayant un prurit d'intensité modérée à sévère à l'inclusion (score WI-NRS ≥ 4) et ajout du prurit à S24 comme troisième critère hiérarchisé. Ajout d'une autre analyse en sous-groupe chez les patients à un stade avancé de la maladie comprenant les patients cirrhotiques (élasticité hépatique $\geq 16,9$ kPa et/ou cirrhose à l'histologie) et ceux ayant une fibrose avancée (élasticité hépatique >10 kPa et/ou fibrose en pont ou cirrhose à l'histologie).

Critères de jugement

Le **critère principal d'évaluation** est le pourcentage de **patients répondeurs sur la cholestase à la semaine 52**. La réponse au traitement est définie par l'atteinte simultanée des critères biochimiques suivants : concentration sérique en phosphatases alcalines (PAL) < 1,67x LSN et en bilirubine totale (BT) $\leq$ LSN et diminution des PAL $\geq 15\%$. Avec un taux de réponse attendu de 12% dans le groupe placebo et de 47% dans le groupe elafibranor, l'inclusion de 150 patients (100 dans le groupe elafibranor) permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de 35 %, avec une puissance d'au moins 90 % et un risque alpha bilatéral de 0,05 (test exact de Fisher).

Trois critères de jugement secondaires clés ont été évalués selon une analyse hiérarchisée (gestion du risque alpha global - donc de faux positifs - contrôlé) ont été :

- le pourcentage de **patients ayant une normalisation des PAL à la semaine 52 (premier critère)**. En faisant l'hypothèse d'une normalisation du taux de PAL en semaine 52 chez 1/50 (2%) des patients du groupe placebo, l'inclusion de 150 patients (100 dans le groupe elafibranor) permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative de 20% entre les 2 groupes, avec une puissance d'au moins 80% et un risque alpha bilatéral de 0,05.
- l'évolution du **prurit entre l'inclusion et la semaine 52 (second critère) et la semaine 24 (troisième critère) mesuré par le score WI-NRS PBC Worst Itch NRS chez les patients avec un score à l'inclusion ≥ 4** . En faisant l'hypothèse d'un écart-type de 2,3 points, l'inclusion de 60 patients (40 dans le groupe elafibranor et 20 dans le groupe placebo) ayant à l'inclusion un score PBC Worst Itch NRS ≥ 4 permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative de 1,8 points entre les 2 groupes sur la variation moyenne de ce score par rapport à l'inclusion, avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral de 0,05. Les mêmes hypothèses ont été utilisées pour les semaines 52 et 24.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont exploratoires : il s'agit des critères évaluant le prurit chez les tous patients, la fatigue, la qualité de vie, la survenue d'événements cliniques¹⁴, la fibrose hépatique et la survie sans transplantation.

Résultats

Caractéristiques de la population de l'étude

Dans la population incluse, parmi les 161 patients randomisés (108 patients dans le groupe elafibranor 80 mg/j et 53 patients dans le groupe placebo), la proportion de ceux ayant arrêté le traitement de l'étude avant la fin de la période en double-aveugle commune a été similaire dans les 2 groupes (respectivement 11,1 % [12 patients] et 11,3 % [6 patients]). Le motif le plus fréquent d'arrêt a été la survenue d'un événement indésirable (respectivement 9,3 % [10 patients] et 7,5 % [4 patients]). A la date de clôture de la base (correspondant à la fin de la période en double-aveugle totale), sur les 161 patients inclus, 14,3 % (23 patients) avaient arrêté le traitement et 85,7 % (138 patients) étaient entrés dans la période d'extension ouverte.

La majorité des patients inclus sont des femmes (95,7%), avec un âge moyen de $57,1 \pm 8,7$ ans. Les caractéristiques démographiques et de la maladie sont équilibrées entre les deux groupes.

Le délai moyen depuis le diagnostic de CBP était de 8 ans.

A l'inclusion, le taux moyen de PAL était de $321,9 \pm 150,9$ U/L et 39 % des patients avaient un taux de PAL $> 3 \times$ LSN. Le taux moyen de PAL (respectivement $321,3 \pm 121,9$ U/L et $323,1 \pm 198,6$ U/L) et la proportion de patients avec un taux de PAL $> 3 \times$ LSN (39,8 % et 37,7 %) étaient similaires dans les deux groupes mais les valeurs médianes de la concentration de PAL à l'inclusion étaient plus élevées dans le groupe elafibranor que dans le groupe placebo (296,5 U/L contre 254 U/L). Les concentrations moyennes d'ALAT ($49,6 \pm 32,6$ U/L), d'ASAT ($45,7 \pm 27,2$ U/L) et de GGT ($215,5 \pm 197,4$ U/L) ont été similaires dans les deux groupes. La concentration moyenne de bilirubine totale (BT) était de $9,61 \pm 5,07$ μ mol/L (avec une limite supérieure de la normale fixe à 20,5 μ mol/L). Le taux de BT à l'inclusion était $\leq$ LSN chez 96,3 % des patients et était $\leq 0,6 \times$ LSN chez 75 % d'entre eux.

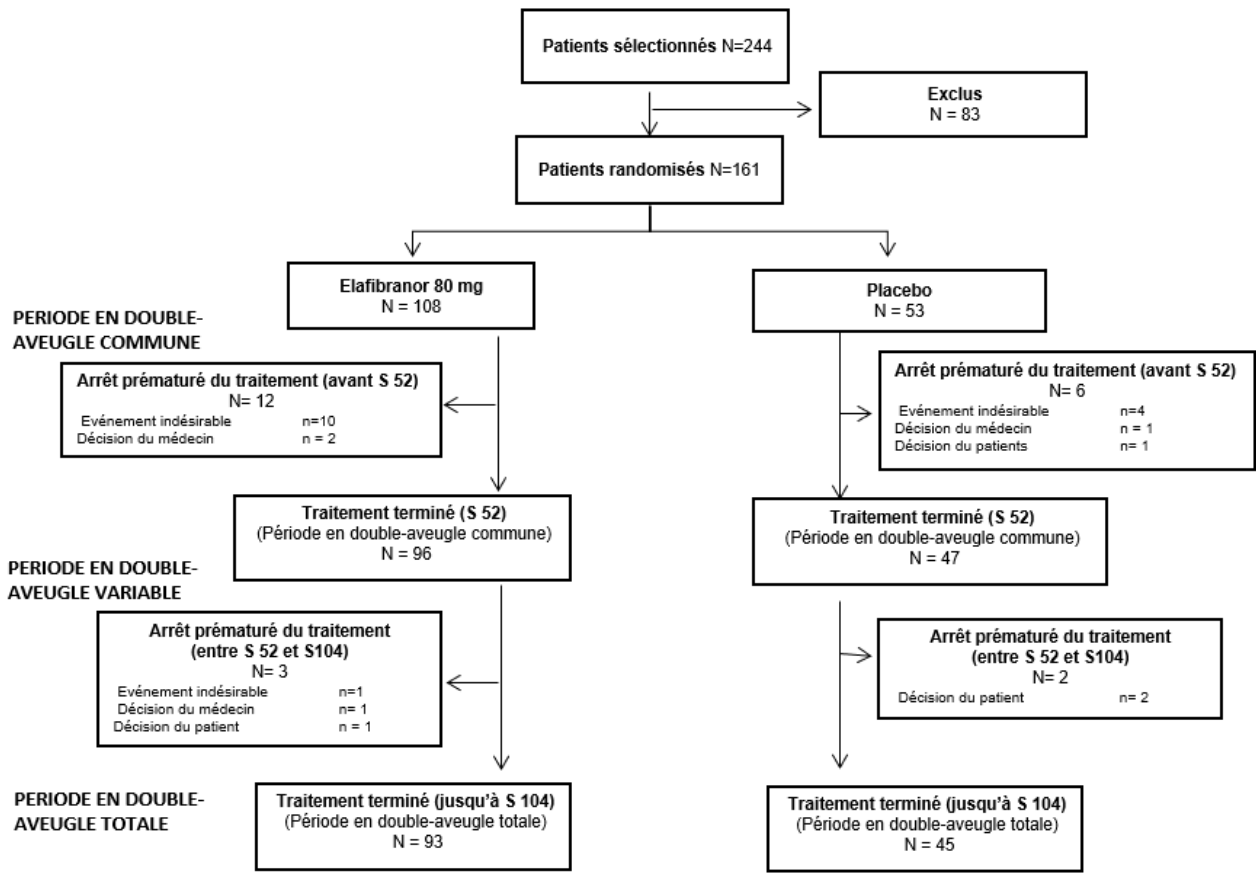
Un quart des patients inclus sont à risque de progression (BT $> 0,6 \times$ LSN), et **moins de 5% étaient à un stade modérément avancé de la maladie selon les critères de Rotterdam** (BT $>$ LSN ou ALB $<$ LIN). **Environ un tiers (35 %) des patients avaient une CBP à un stade avancé** (élasticité hépatique > 10 kPa et/ou fibrose en pont ou cirrhose) et **10,4 % une cirrhose** (dureté hépatique $\geq 16,9$ kPa et/ou cirrhose à l'histologie (9/108 patients dans le groupe elafibranor et 7/53 patients dans le groupe placebo).

Concernant le prurit :

- le score PBC Worst Itch NRS moyen, similaire entre les deux groupes, était de $3,26 \pm 2,79$. Moins de la moitié des patients inclus (41 %) avaient un prurit modéré à sévère (score PCR Worst Itch NRS moyen de 6,2 pour les patients du groupe elafibranor 80 mg et de 6,3 pour les patients du groupe placebo).
- la grande majorité des patients (95 %) reçoit de l'AUDC à l'inclusion, depuis 6 ans en moyenne. Seulement 8 patients (6 dans le groupe elafibranor (5,6 %) et 2 dans le groupe placebo (3,8 %) ont reçu une monothérapie dans la phase en double aveugle.
- une minorité avait reçu préalablement un traitement par acide obéticholique (respectivement 7,4 % et 9,4 % dans les groupes elafibranor et placebo) ou par fibrate (respectivement 5,6 % et 3,8 %).

¹⁴ Critère composite associant : MELD-Na > 14 chez les patients avec un MELD-Na < 12 à l'inclusion ; transplantation hépatique ; ascite non contrôlée nécessitant un traitement ; hospitalisation pour apparition ou récurrence d'hémorragie variqueuse, d'encéphalopathie hépatique, de péritonite bactérienne spontanée ; décès.

Figure 1 : diagramme du flux des patients dans la population ITT de l'étude ELATIVE



Résultats d'efficacité

La clôture de la base de l'étude ELATIVE (1er juin 2023) correspond à la date de dernière visite du dernier patient au cours de la période en double-aveugle totale (commune + variable). A cette date, la durée d'exposition au traitement était variable selon la date d'inclusion des patients : tous les patients (sauf ceux ayant interrompu prématurément le traitement de l'étude) avaient reçu le traitement pendant au moins 52 semaines correspondant à la période en double-aveugle commune, et pouvaient continuer en double-aveugle jusqu'à un maximum de 104 semaines. Les données d'efficacité présentées concernent la période en double-aveugle commune (c'est-à-dire jusqu'à la semaine 52).

Pendant la période en double-aveugle commune, la durée d'exposition moyenne au traitement a été similaire entre les deux groupes, avec une durée médiane d'exposition de 52 semaines dans les deux groupes. A noter que la durée médiane de la période en double-aveugle totale (commune + variable) a été respectivement de 63 et 61 semaines, avec une exposition maximale de 104 et 106 semaines. Les données obtenues au cours de la période en double-aveugle totale (incluant aussi la période en double-aveugle variable, jusqu'à la semaine 104) sont de nature descriptive.

Résultats sur le critère de jugement principal

La réponse sur le critère biochimique composite de cholestase ($PAL < 1,67 \times LSN$, $BT \leq LSN$ et réduction des $PAL \geq 15 \%$ par rapport à l'inclusion) à la semaine 52 a été plus élevée dans le groupe elafibranor 80 mg (50,9 %) que dans le groupe placebo (3,8 %), soit une différence de 47,2 % en faveur du groupe elafibranor ($OR=37,6$, $IC95\% [7,7 ; 302,2]$, $p<0,0001$ (tableau 1).

Tableau 1 : proportion de patients répondeurs sur le critère combiné de cholestase à la semaine 52 dans la population ITT de l'étude ELATIVE

	elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)
Réponse* sur cholestase à S52, n (%)	55 (50,9%)	2 (3,8%)
IC95%	[41,6% ; 60,2%]	[1,0% ; 12,8%]
Différence de risque, IC95%	47,2% [32,0% ; 56,9%]	

* : réponse définie par : PAL < 1,67 x LSN, BT ≤ LSN et réduction des PAL ≥ 15 % par rapport à l'inclusion

En complément de l'analyse principale utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel, l'analyse de sensibilité effectuée en utilisant un modèle de régression logistique exact, stratifié sur les strates de randomisation, avec le groupe de traitement comme facteur confirme les résultats de l'analyse principale.

Les autres résultats sur la réponse sur la cholestase présentés ci-dessous sont de nature exploratoire (analyses en sous-groupes sans gestion du risque alpha) et portent sur des effectifs de faible taille, ce qui doit rendre prudentes leurs interprétations :

- patients cirrhotiques : une réponse a été obtenue chez 1/9 (11,1 %) patient dans le groupe elafibranor et chez aucun (0/7) dans le groupe placebo.
- fibrose avancée : une réponse a été obtenue chez 46% (16/35) des patients du groupe elafibranor versus aucun patient (0/19) dans le groupe placebo. L'effet du traitement chez ces patients semble donc être du même ordre que celui obtenu chez les patients (majoritaires) ayant une maladie moins avancée. Le RCP précise « qu'en raison du nombre limité de patients atteints d'une maladie avancée, ces résultats doivent être interprétés avec prudence »
- Chez les 8 patients intolérants à l'AUDC, une réponse sur la cholestase a été obtenue chez 1/6 patient du groupe elafibranor 80 mg versus aucun dans le groupe placebo.

Résultats des trois critères secondaires hiérarchisés

Critère n°1 : normalisation de la concentration de PAL à la semaine 52 (LSN fixée à 129 U/L chez l'homme et 104 U/L chez la femme) : la normalisation (PAL ≤ LSN) a été obtenue chez 14,8% des patients du groupe elafibranor versus aucun patient du groupe placebo, soit **une différence entre les deux groupes de seulement 14,8 % (IC95 % [6,1 ; 22,7]) en faveur du groupe elafibranor** (OR=infini [IC95% [2,79 ; infini] ; p=0,0019 ; résultat de pertinence clinique discutable car inférieur à la valeur attendue d'au moins 20%).

Résultats des analyses dans différents sous-groupes :

- un pourcentage de normalisation des PAL plus élevé a été observé chez les patients de plus de 65 ans que chez ceux de moins de 65 ans.
- un pourcentage de normalisation des PAL plus faible a été observé :
 - chez les patients ayant à l'inclusion une concentration de PAL > 3 x LSN (4,7% dans le groupe elafibranor ; 0 dans le groupe placebo) par rapport aux patients ayant un taux de PAL ≤ 3 x LSN (respectivement 21,5% ; 0).
 - en cas de fibrose avancée à l'inclusion (dureté hépatique >10 kPa et/ou une fibrose en pont ou cirrhose à l'histologie) (respectivement 8,6 % dans le groupe elafibranor, 0 dans le groupe placebo) que dans la population ITT (respectivement 14,6 % ; 0).

Critère n°2 et 3 évaluant l'effet du traitement sur le prurit : variation du score de prurit (score PBC Worst Itch NRS) en semaine 52 et en semaine 24

Les variations du score de prurit entre l'inclusion et la semaine 52 et la semaine 24 (2^{ème} et 3^{ème} critères secondaires hiérarchisés) ont été évaluées dans la population Prurit ITT (N=66 ; 44 dans le groupe

elafibranor et 22 dans le groupe placebo) composée des patients ayant un prurit d'intensité modéré à sévère à l'inclusion (score PBC Worst Itch NRS ≥ 4). **Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes à la semaine 52 (séquence hiérarchisée interrompue) et à la semaine 24 (tableau 2).**

Tableau 2 : variation du score de prurit (PBC Worst Itch NRS) jusqu'à la semaine 52 et la semaine 24 par rapport à l'inclusion (modèle mixte à mesures répétées) – 2ème et 3ème critères secondaires hiérarchisés dans la population Prurit ITT de l'étude ELATIVE

	elafibrano 80 mg N=44	placebo N=22
Score PBC Worst Itch NRS jusqu'à la semaine 52		
Effet du traitement jusqu'en semaine 52 [a]		
Moyenne des moindres carrés	-1,930	-1,146
IC95%	[-2,602 ; -1,258]	[-2,143 ; -0,150)
Différence des moindres carrés vs placebo IC95%, p	- 0,784 [- 1,986 ; -0,418), p=0,1970	
Score PBC Worst Itch NRS jusqu'à la semaine 24		
Effet du traitement jusqu'en semaine 24 [b]		
Moyenne des moindres carrés	-1,598	-1.255
IC95%	[-2,246 ; - 0,951]	[-2,201 ; - 0,309]
Différence des moindres carrés vs placebo IC95%, p	- 0,343 [-1,489 ; 0,803], p = 0,5522	

[a] L'effet du traitement jusqu'à la semaine 52 correspond à la moyenne des variations du score NRS par rapport à l'inclusion sur les 13 intervalles de 4 semaines.

[b] L'effet du traitement jusqu'à la semaine 24 correspond à la moyenne des variations du score NRS par rapport à l'inclusion sur les 6 intervalles de 4 semaines.

Autres résultats (à titre d'information car de nature exploratoire)

– évolution du prurit :

- **diminution du score PBC Worst Itch NRS de 1,8 points définie comme seuil de pertinence clinique.** Dans la population Prurit ITT, une amélioration cliniquement pertinente du prurit a été observée :
 - chez 43,6 % des patients du groupe elafibranor 80 mg et chez 33,3 % des patients du groupe placebo à la semaine 24.
 - chez 47,2 % des patients du groupe elafibranor 80 mg et chez 33,3 % des patients du groupe placebo à la semaine 52.
- **évolution du prurit mesurée à l'échelle 5-D Itch¹⁵** : la différence entre les deux groupes de diminution du score total de prurit sur l'échelle 5-D Itch à la semaine 52 a été de - 1,3 (IC95% [-2,4 ; -0,2]) dans la population ITT et de - 3,0 (IC95%[- 5,5 ; -0,5]) dans la population prurit ITT.
- **persistance de l'effet au-delà de 52 semaines** :

¹⁵ L'échelle 5-D Itch est un questionnaire utilisé pour évaluer le prurit, notamment les maladies hépatiques, qui permet une photographie de l'impact du prurit sur le quotidien du patient. L'échelle comporte 5 dimensions (degré, durée, évolution, impact et localisation), chacune étant évaluée de 1 à 5, avec un score total se situant entre 5 (pas de prurit) et 25 (prurit ayant un impact sévère pour le patient).

- après la semaine 52, les modalités de recueil des données sur l'échelle PBC Worst Itch NRS ont été modifiées, ce qui ne permet pas de mesurer la persistance de l'effet au-delà de la période en double-aveugle commune.
- Sur le domaine « prurit » de l'échelle PBC-40 et sur l'échelle 5-D Itch, chez les patients ayant un prurit modéré à sévère à l'inclusion, l'effet observé entre les deux groupes au cours de la période en double-aveugle commune a été maintenu jusqu'à la semaine 78. A la semaine 104, le nombre de patients est trop faible pour pouvoir être analysé.
- **évolution de la concentration en bilirubine** : après 52 semaines, aucune différence de diminution de la concentration de bilirubine totale par rapport à l'inclusion n'a été observée entre les 2 groupes : - 1,26 $\mu\text{mol/L}$ (IC95 % [2,75 ; 0,24]) ; $p = 0,0978$).
L'analyse de la proportion de patients à la semaine 52 ayant une normalisation de la BT était prévue au protocole. Cependant, comme seuls 6 patients à l'inclusion avaient un taux de BT $\geq$ LSN, l'analyse n'a pas été faite.
- **variation de la dureté hépatique mesurée par élastographie transitoire (Fibroscan) à la semaine 52** : pas de différence entre les deux groupes. **Variation des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique** : la durée de l'étude (52 semaines) ne permet pas de mesurer l'effet sur la fibrose hépatique.

Qualité de vie

En complément de l'intensité du prurit évaluée sur l'échelle unidimensionnelle PBC Worst Itch NRS, chez les patients ayant un prurit modéré à sévère à l'inclusion (score PBC Worst Itch NRS ≥ 4), deux outils multidimensionnels mesurant la sévérité du prurit et son impact sur la qualité de vie des patients ont été utilisés comme critères secondaires de jugement dans l'étude ELATIVE :

- le questionnaire PBC-40 évalue de la CBP l'impact sur la qualité de vie ; il comporte 6 domaines dont un relatif au prurit (3 questions, avec un score total allant de 0 (absence de prurit) à 15 (prurit le plus sévère)) ;
- le questionnaire 5D Itch mesure l'impact du prurit sur la qualité de vie.

Sur le domaine « prurit » du questionnaire PBC-40, les données dans la population Prurit ITT (score PBC Worst Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion correspondant à un prurit modéré à sévère), une différence moyenne par rapport au placebo à la semaine 52 de - 2,3 (IC95 % [- 4,0 ; - 0,7]) est rapportée. Dans l'ensemble de la population ITT, une diminution du score dans le groupe elafibranor par rapport au groupe placebo de - 1,2 [IC95 % [- 2,0 ; - 0,3]) est rapportée.

Pour le score 5-D Itch, la différence à la semaine 52 rapportée entre le groupe elafibranor et le placebo dans la population Prurit ITT est de - 3,0 (IC95% [- 5,5 ; - 0,5] et est de - 1,3 (IC95 % [- 2,4 ; - 0,2]) dans l'ensemble de la population ITT.

Des scores de qualité de vie liée à la fatigue et au sommeil ont aussi été mesurés :

- questionnaire PROMIS Fatigue SF 7a : dans la population Prurit ITT, le score de fatigue à l'inclusion était plus élevé que dans la population ITT totale. Une différence moyenne de - 3,77 (IC 95 % [- 8,01 ; 0,47]) est rapporté dans le groupe elafibranor par rapport au groupe placebo ;
- dimension « fatigue » du questionnaire PBC 40 : la différence moyenne rapportée entre les deux groupes, la différence moyenne est de - 0,3 (IC 95 % [- 2,5 ; 1,9] dans la population ITT, et de -1,2 (IC 95 % [- 5,3 ; + 3,0] dans la population Prurit ITT.
- autres mesures de qualité de vie mesurée (questionnaire de sommeil ESS et échelle EQ 5D 5L) : pas de différence rapportée entre les deux groupes.

Il s'agit de critères secondaires exploratoires. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (absence de gestion du risque faux positifs lié à la multiplicité des analyses effectuées), aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.1.2 Etude de phase 2 GFT505b-216-1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 de recherche de dose, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'elafibranor per os aux doses de 80 mg/j et de 120 mg/j après 12 semaines chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive et ayant une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique.

Population de l'étude

Un total de **45 patients ont été randomisés en trois groupes selon le ratio 1:1:1 (soit 15 patients dans le groupe elafibranor 80 mg, 15 patients dans le groupe elafibranor 120 mg et 15 patients dans le groupe placebo)**. Parmi eux, 44 (97,8 %) ont terminé la phase randomisée de 12 semaines. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 84 jours pour le groupe elafibranor 80 mg, 85 jours pour le groupe elafibranor 120 mg et de 85 jours pour le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient représentatives de la population atteinte de CBP. L'âge moyen à l'inclusion allait de 56,5 à 60,5 ans ; 42 patients sur 44 étaient des femmes. A l'inclusion, ils avaient une concentration de PAL élevée (2,5 à 3,4 x LSN), de GGT élevé (4,5 à 7,8 x LSN), de 5'NT élevé (moyenne >10 U/L), de transaminases élevée (1,2 à 1,7 x LSN) et des concentrations en bilirubine totale et albumine normaux. **Sur la base des critères de Rotterdam (BT > LSN ou ALB <LIN), 43/44 (97,7 %) des patients étaient à un stade précoce de CBP.**

Résultat sur le critère de jugement principal (à titre informatif)

Le critère de jugement principal est la variation relative de la concentration de PAL entre l'inclusion et la semaine 12 (ou dernière valeur disponible sous traitement) entre les groupes elafibranor et le groupe placebo. **Il n'a pas été mis en évidence de différence notable entre ces deux doses d'elafibranor sur l'ampleur de cette réduction en comparaison au placebo.** Une réduction statistiquement significative par rapport au placebo a été observée pour chacun des deux groupes elafibranor sur ce critère entre l'inclusion et la semaine 12 (ou la dernière valeur disponible) : - 52,0 % ([IC 95 % : - 62,5 ; - 41,5] ; p<0,001) pour le groupe elafibranor 80 mg et - 43,9 % ([IC 95 % : - 55,7 ; - 32,1] ; p<0,001) pour le groupe elafibranor 120 mg.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, **les autres critères de jugement (dont l'évaluation du prurit), exploratoires, ne sont pas décrits dans cet avis.**

Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été analysée dans cette étude de durée limitée à 12 semaines pour la phase comparative.

3.2 Profil de tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables associés au traitement par l'elafibranor (n = 108) les plus fréquemment rapportés, survenus chez plus de 10 % des patients et avec une incidence plus élevée que dans le groupe placebo (n = 53 ; différence > 1 %), ont été les suivants : douleur abdominale (11,1 % contre 5,7 %), diarrhée (11,1 % contre 9,4 %), nausée (11,1 % contre 5,7 %) et vomissement (11,1 % contre 1,9 %). Ces effets ont été non graves, légers ou modérés, sont survenus en début de traitement et ont eu tendance à disparaître en quelques jours ou quelques semaines sans modification de la dose

ni soins de support. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du traitement a été une CPK sanguine augmentée (3,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		Céphalée	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ^a Diarrhée Nausées Vomissement	Constipation	
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash prurigineux
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	
Investigations		CPK sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée

a : incluant douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

Le RCP précise que dans l'étude pivotale de phase 3 ELATIVE :

- concernant la survenue de céphalées : 9 (8,3 %) patients du groupe elafibranor et 6 (11,3 %) patients du groupe placebo ont eu une céphalée. Cependant, au cours des 10 premiers jours de traitement, les patients du groupe elafibranor ont été plus nombreux à avoir une céphalée que ceux du groupe placebo (3,7 % contre 0 %, respectivement).
- concernant la survenue d'événements hépatiques : des augmentations des tests biochimiques hépatiques, y compris des taux des transaminases et de la bilirubine, ont été rapportées chez les patients recevant l'elafibranor. [...]. Si des augmentations des tests biochimiques hépatiques et/ou un dysfonctionnement hépatique sont observés, il est recommandé d'en rechercher rapidement la cause et d'envisager l'interruption du traitement par l'elafibranor.
- **risque de lésions musculaires : 4 (3,7 %) patients du groupe elafibranor (aucun dans le groupe placebo) ont eu une augmentation des CPK sanguines cliniquement significative, conduisant à l'arrêt du traitement.** Chez 2 des 4 patients, le taux de CPK a été 5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN). Tous les événements ont été non graves et d'intensité légère à modérée. Deux des patients ont également eu des symptômes de myalgie associés. A l'inclusion, les valeurs moyennes de CPK étaient similaires entre les groupes de traitement et se situaient dans les limites de la normale ; les valeurs à la semaine 52 sont restées dans les limites de la normale dans les deux groupes. La variation moyenne (écart-type) entre l'inclusion et la semaine 52 a été de 6,2 (38,1) U/L dans le groupe elafibranor et de 12,3 (67,0) U/L dans le groupe placebo.
- Sur la base des études réalisées chez l'animal, l'elafibranor est suspecté de provoquer des malformations congénitales et une réduction de la survie fœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte. **L'elafibranor est contre-indiqué en cas de grossesse** connue ou suspectée et chez les femmes en âge de procréer sans contraception.

Plan de gestion de risques (PGR) en date du 25/07/2024 :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Événements hépatiques. – Myopathies, dont rhabdomyolyse.
Informations manquantes	– Profil de tolérance à long terme.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.4 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la CBP en association avec l'AUDC chez les adultes ayant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC		
ELFIDENCE	Etude de phase III prospective randomisée en double-aveugle comparant l'elafibranor 80 mg/j au placebo sur la survenue des événements cliniques chez les patients atteints de CBP et ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC. Son objectif est de confirmer l'efficacité et la sécurité d'elafibranor observées dans l'étude pivot ELATIVE. Des mesures spécifiques ont été prises afin de favoriser les inclusions et le maintien des patients dans l'étude et d'assurer sa faisabilité dans des délais acceptables. Elle prévoit le recrutement de 275 patients à un stade avancé de la maladie (présence d'une cirrhose, stade A et B Child Pugh), qui sont plus à risque de présenter un événement clinique.	Analyses intermédiaires après recrutement de 50% et 75% de l'effectif total Analyse finale : à survenue de 67 événements cliniques Fin de l'étude : Mai 2029
ELSPIRE	Etude de phase IIIb randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, versus placebo évaluant l'efficacité de l'elafibranor 80 mg/j sur la normalisation du taux de PAL chez des adultes atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC et un taux de PAL supérieur à la normale mais <1.67 × LSN à l'inclusion.	Début prévu Q3 2024 Fin de l'étude : Décembre 2026

➔ Étude en « vie réelle »

Une étude de phase IV non interventionnelle, multicentrique et prospective, étudiant l'efficacité et la sécurité de l'elafibranor en « vie réelle » (ELFINITY) est prévue dans les pays suivants : États-Unis, Royaume-Uni, Allemagne, Grèce, Émirats arabes unis, Canada, Brésil, Autriche, Australie, Norvège, Suède, Finlande, Danemark, Singapour, Corée du Sud, Suisse, Italie, Arabie saoudite, Espagne et France. Elle recrutera 424 patients recevant l'elafibranor 80 mg/jour dans l'indication approuvée. Cette étude **non comparative** devrait débuter au 3^{ème} trimestre 2024 aux États-Unis. Chaque patient sera suivi de façon prospective pendant 2 ans :

- selon la pratique clinique usuelle pour les marqueurs biochimiques hépatiques, la dureté hépatique et les paramètres lipidiques,
- selon un calendrier prédéfini, pour les mesures recueillies auprès des patients, notamment questionnaires PBC-WI-NRS, PBC-40, 5-D Itch, FACIT-Fatigue et PSQI (indice de qualité du sommeil de Pittsburgh).

La première analyse intermédiaire est prévue lorsque 50 patients auront terminé 3 mois de traitement par elafibranor.

4. Discussion

Dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP), la principale preuve d'efficacité de l'elafibranor (IQIRVO) provient d'une seule étude de phase 3 contrôlée par placebo, randomisée, multicentrique qui a comparé l'elafibranor 80 mg x1/j (n = 108) au placebo (n = 53) chez des adultes ayant une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (UDCA) ou chez ceux ne le tolérant pas. Parmi les patients inclus, environ 10 % devaient être au moins au stade modérément avancé avec un risque accru de progression (critères de sévérité de Rotterdam) et certains avec une fibrose avancée en élastométrie. La bilirubine devait être < 2 N. Parmi eux, 96 % ont une bilirubine normale et 95 % sont à un stade précoce (moins de 5 % sont à un stade modérément avancé). Un tiers ont une fibrose avancée en élastométrie, moins de 10 % une cirrhose.

Le critère d'évaluation principal a été la réponse au traitement à la semaine 52, définie par un critère biochimique composite [PAL < 1,67 x LSN et TB ≤ LSN et diminution de l'ALP ≥ 15 %]. La fréquence de réponse a été plus élevée dans le groupe elafibranor 80 mg (50,9 %) que dans le groupe placebo (3,8 %), avec une différence de 47,2 % en faveur du groupe elafibranor (OR=37,6, IC95% [7,7 ; 302,2]), p<0,000. Cette réponse porte principalement sur les phosphatases alcalines (PAL), avec une normalisation de ce biomarqueur uniquement dans un sous-groupe de patients atteints de CBP, l'effet sur la composante bilirubine étant minime.

Le 2^{ème} critère secondaire hiérarchisé a été la variation du score de prurit PBC Worst Itch NRS entre l'inclusion et la semaine 52 dans la sous population stratifiée de 66 patients dont le score était élevé à l'inclusion. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Tous les autres résultats sont exploratoires.

La tolérance de l'elafibranor a été globalement similaire à celle du placebo. Toutefois, des effets secondaires digestifs dans le groupe elafibranor ont été plus marqués notamment nausées et vomissements. On note des cas de myosites rapportés (< 5%) et l'absence de signal de dégradation de la fonction hépatique.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le choix du placebo dans le groupe contrôle est très discutable. Les données disponibles ne permettent pas de situer l'apport de l'elafibranor par rapport au bézafibrate (hors AMM) recommandé pour soulager les patients contre le prurit .
- Le critère principal de jugement est **un critère intermédiaire : la pertinence clinique des changements biochimiques et leur validité en tant que critère de substitution restent à démontrer** (cf. EPAR, p94/157). **La valeur pronostique d'une réponse biochimique à la semaine 52 n'est pas entièrement démontrée et ne définit pas la substitution.** Les variations de PAL et de BT sont utilisées dans la pratique clinique pour éclairer les choix de traitement, les augmentations de ces paramètres étant associées à un résultat clinique plus mauvais. Mais ces biomarqueurs hépatiques ne sont pas des critères d'évaluation de substitution validés¹⁶ pour la survie avec foie natif.
- **La normalisation des PAL (critère d'évaluation secondaire clé), qui serait l'objectif optimal à atteindre (bien qu'une valeur prédictive claire sur le résultat à long terme ne soit pas établie), n'est observée que dans un sous-groupe limité de patients (environ 15 %). De plus, la bilirubine totale, un facteur prédictif de la progression de la CBP, particulièrement pertinent chez les patients avancés/à risque, n'a pas été affectée par le traitement par elafibranor.** Ce résultat était prévisible, presque tous les patients inclus ayant des concentrations initiales proches des valeurs usuelles normales. Cependant, ces deux observations nécessitent des données de

¹⁶ En l'absence d'un biomarqueur de substitution validé, les PAL et la BT sont cités dans le document de réflexion de l'EMA (« EMA reflection paper ») sur la CBP comme critères d'évaluation principaux acceptés pour les études dans le cadre de données complémentaire supportives.

confirmation basées sur des critères cliniques, comme demandé dans l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

- **Aucun effet clinique pertinent de l'elafibranor n'a été observé pour le traitement symptomatique de la CBP (prurit, fatigue et qualité de vie).**

Compte tenu de la courte durée de l'évaluation (52 semaines) au cours de l'étude pivot, les indicateurs d'évolution de fibrose et les résultats de mesures histologiques (critères exploratoires) ne sont pas interprétables.

L'EMA a estimé néanmoins qu'un traitement par elafibranor peut se traduire par un bénéfice cliniquement pertinent. **Une AMM conditionnelle a été octroyée à IQIRVO, avec pour condition la réalisation d'une étude clinique de nature confirmatoire apportant des données solides sur les résultats cliniques à long terme, y compris chez les patients atteints d'une maladie hépatique plus avancée.** Le titulaire de l'AMM doit donc mener et soumettre les résultats finaux d'une étude de phase III contrôlée par placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, à deux bras (ELFIDENCE) avec un critère composite d'événements cliniques : le délai de survenue du premier d'un des événements suivants : décès toutes causes, transplantation hépatique, décompensation hépatique (saignement variqueux, encéphalopathie hépatique, ascite nécessitant un traitement ou réfractaire), score MELD 3.0 $\geq$ 15 si le score initial était $<$ 12 et reflétant une aggravation de l'état hépatique, carcinome hépatocellulaire. Les inclusions de patients ont débuté le 31/08/2023, les résultats finaux sont attendues en mai 2029 ; deux analyses intermédiaires (lorsque 50% puis 75% des patients auront été inclus) sont annoncées. Les résultats finaux sont attendus en mai 2029.

Les données de sécurité, bien que limitées, sont considérées par l'EMA comme acceptables compte tenu de la rareté de la maladie (jusqu'à une personne sur 3 000 à 4 000). Le profil de sécurité global à court terme d'elafibranor semble « gérable ». Dans l'étude pivot 319-1, les effets indésirables liés au traitement chez au moins 5 % des participants du groupe elafibranor et avec une incidence plus élevée que dans le groupe placebo (différence $>$ 1 %) ont été principalement de nature gastro-intestinale, avec notamment des vomissements (11,1 % contre 1,9 %), une diarrhée (11,1 % contre 9,4 %), des nausées (11,1 % contre 5,7 %), de la constipation (8,3 % contre 1,9 %), des douleurs abdominales hautes (7,4 contre 5,7 %) et un reflux gastro-œsophagien (6,5 % contre 1,9 %). Les effets indésirables gastro-intestinaux sont signalés dans le RCP comme très fréquents.

L'elafibranor pourrait être associé à un risque plus élevé d'événements hépatiques et de myopathies, bien qu'aucune relation causale claire ne puisse être établie à l'heure actuelle. Ces deux risques font l'objet de mesures de pharmacovigilance supplémentaires et sont définis comme des risques potentiels importants dans le PGR.

L'elafibranor est contre-indiqué en cas de grossesse avérée ou suspectée et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas établi.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de IQIRVO (ela-fibranor) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement cirrhose biliaire primitive) est une maladie rare, grave et invalidante. Elle se caractérise par une inflammation et une destruction progressives des tissus hépatiques, évoluant en cirrhose du foie qui finit par exiger une greffe du foie. C'est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare (prévalence d'environ 24,3 pour 100 000 habitants), chronique et progressive caractérisée par une cholangite lymphocytaire et associée à une mortalité accrue. Presque tous les patients sont symptomatiques au cours de leur maladie, le prurit et la fatigue étant des symptômes invalidants très fréquents.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée : le bézafibrate. Et les situations où le bézafibrate ne peut être prescrit ne représentent qu'un très petit sous-groupe de patients pour lequel on ne dispose pas de donnée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée pour les raisons suivantes : IQIRVO (ela-fibranor) n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge sur la base des données disponibles, compte tenu de l'absence d'efficacité établie à ce jour sur le prurit ou la fatigue, et sur le recours à la transplantation hépatique. Les résultats d'efficacité, en comparaison au placebo, portent sur un critère composite intermédiaire (phosphatases alcalines et bilirubinémie), dont l'effet sur la bilirubinémie n'est pas établi et celui sur la normalisation des phosphatases alcalines, très pertinent, est faible.

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

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

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce d'IQIRVO (ela-fibranor) dans l'indication suivante : « traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une

réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC, et pour lesquels les traitements de 2^{ème} ligne disponibles ne sont pas adaptés selon le jugement du prescripteur. »