



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

acide obéticholique
OCALIVA 5 mg, 10 mg, comprimé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (anciennement appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} intention de la cholangite biliaire primitive repose sur la prescription d'acide ursodésoxycholique (AUDC) quel que soit le stade de la maladie. L'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie. Le bézafibrate est utilisé hors AMM chez les patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC. Au stade très avancé de la maladie, devenu très rare sous AUDC, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

Place du médicament

OCALIVA (acide obéticholique) est un traitement de deuxième intention, qui peut être prescrit soit en association avec l'AUDC en cas de réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance à l'AUDC.

► Recommandation particulière

La dose initiale et l'adaptation de la dose chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive dépendent de la fonction hépatique du patient.

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
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"> - des résultats de la phase d'extension ouverte à 3 ans de l'étude clinique de phase III (POISE) suggérant une efficacité maintenue sur des critères de jugement biologiques, - des caractéristiques des patients inclus dans cette étude qui étaient majoritairement à un stade précoce de la maladie, et de l'absence de donnée robuste sur l'efficacité de l'acide obéticholique pour des stades plus avancés et plus sévères de la maladie, - en attente de donnée robuste sur la régression de la fibrose hépatique (critère de substitution), mais surtout de données cliniques (survie sans transplantation, décompensation de la maladie) notamment aux stades avancés de la maladie, - de la faiblesse des données disponibles sur l'utilisation d'OCALIVA (acide obéticholique) en monothérapie, situation néanmoins rare, - du profil de tolérance faisant ressortir : <ul style="list-style-type: none"> ○ le prurit (qui est un symptôme de la maladie) comme un événement indésirable fréquent, motivant des arrêts de traitement, ○ des lésions hépatiques identifiées comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques, <p>la commission de la Transparence considère qu'OCALIVA (acide obéticholique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la cholangite biliaire primitive chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.</p>
ISP	OCALIVA (acide obéticholique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OCALIVA (acide obéticholique) est un traitement de deuxième intention, qui peut être prescrit soit en association avec l'AUDC en cas de réponse insuffisante à l'AUDC soit en monothérapie uniquement en cas d'intolérance à l'AUDC.
Population cible	La population cible est estimée à un maximum de 7 000 patients.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite avoir connaissance des résultats des études en cours demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande du laboratoire d'OCALIVA (acide obéticholique) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « 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».

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

OCALIVA (acide obéticholique) a obtenu une AMM conditionnelle le 12 décembre 2016¹ avec l'engagement dans le cadre de l'AMM de réaliser 2 études comparatives versus placebo confirmant l'efficacité et la tolérance d'OCALIVA, qui sont en cours (Etude 747-401 rapport final prévu fin 2020 et étude 747-302 COBALT : rapport final prévu fin 2023). Il s'agit d'un médicament orphelin (désignation 27 octobre 2010).

En date du 7 juin 2017, la commission de la Transparence a considéré que le SMR était important et que, dans l'attente des résultats des études en cours, OCALIVA (acide obéticholique) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients avec cholangite biliaire primitive en échec ou intolérants à l'AUDC. Elle avait pris en compte les données d'efficacité versus placebo sur un critère biochimique combiné intermédiaire et regretté l'absence de donnée d'amélioration clinique et de morbi-mortalité.

Cette spécialité a fait l'objet d'une ATU de cohorte entre le 08/11/2016 et le 12/12/2016². OCALIVA (acide obéticholique) n'est à ce jour pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

03 POSOLOGIE³

« Avant l'instauration du traitement par acide obéticholique, il est nécessaire de connaître l'état de la fonction hépatique du patient.

La dose initiale et l'adaptation de la dose chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) sont indiquées dans le tableau 1.

¹ La dernière évaluation par l'EMA date du 17 janvier 2019.

² Antérieurement à l'ATU de cohorte, 4 ATU nominatives ont été délivrées.

³ Le libellé de la posologie a été modifié depuis le précédent examen par la Commission et prévoit désormais des posologies adaptées selon le stade/la classification des patients avec CBP.

Tableau 1 : Posologie par population de patients CBP

Stade/Classification	Non cirrhotique ou classe A de Child-Pugh	Classes B ou C de Child-Pugh ou cirrhotique décompensé
Dose initiale	5 mg une fois par jour	5 mg une fois par semaine
Adaptation de la dose	En cas de réduction insuffisante des phosphatases alcalines (PAL) et/ou de la bilirubine totale après 6 mois de traitement et si le patient tolère l'acide obéticholique, augmenter la dose jusqu'à 10 mg une fois par jour	En cas de réduction insuffisante des PAL et/ou de la bilirubine totale après 3 mois de traitement et si le patient tolère l'acide obéticholique, augmenter la dose jusqu'à 5 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle) et par la suite à 10 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle) en fonction de la réponse et de la tolérance
Dosage maximal	10 mg une fois par jour	10 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle)

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

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

04 BESOIN MEDICAL^{4,5,6}

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique d'origine auto-immune, caractérisée par la présence dans le sérum d'anticorps anti mitochondries 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, âgées de plus de 40 ans. La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, cependant on peut parfois observer une fatigue et/ou un prurit⁷. Quelques patients se présentent au stade de cirrhose avec une ascite, une encéphalopathie hépatique et/ou une hémorragie due à la rupture de varices œsophagiennes. La CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes 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 phosphatases alcalines, notamment chez la femme d'âge supérieur à 35 ans.

Le diagnostic de CBP peut être établi si au moins 2 des 3 critères suivants sont présents⁶ :

- anomalies chroniques des tests enzymatiques hépatiques prédominant sur les enzymes de cholestase (PAL>1,5xN);
- présence d'anticorps spécifiques de la CBP : anticorps anti-mitochondries et/ou anticorps anti-nucléaires de type cerclés ou de type « multiple nuclear dots »;
- lésions de cholangite inflammatoire destructrice granulomateuse ou lymphocytaire des canaux biliaires interlobulaires. L'augmentation des IgM sériques est un signe souvent associé à la CBP mais elle est absente dans plus d'un tiers des cas.

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

L'évaluation de la sévérité repose sur un ensemble de paramètres cliniques (prurit, asthénie, ictère, dénutrition), biochimiques (niveau de cholestase, tests de fonction hépatique, signes

⁴ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 145–172.

⁵ Lindor K, Bowlus C, Boyer J et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, Vol. 69, No. 1, 2019.

⁶ SNFGE AFEF. Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive. Février 2019.

⁷ Orphanet. Cholangite biliaire primitive. Janvier 2008.

d'hypersplénisme), radiologiques, élastométriques, endoscopiques et histologiques (niveau de fibrose, d'inflammation et de paucité biliaire).

Selon les recommandations européennes de l'EASL⁴ et américaines de l'AASLD⁵, 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. La survie sans transplantation a été améliorée pour la majorité des patients traités par AUDC. L'efficacité de l'AUDC est appréciée sur la réponse biochimique évaluée après 6 à 12 mois de traitement⁶. Les critères de Paris-2 (PAL > 1,5N, ou ASAT > 1,5N, ou bilirubine totale > 1N) ou les critères de Toronto (PAL > 1,67N ou bilirubine totale > 1N) sont utilisés pour définir la réponse biologique incomplète à partir de laquelle un traitement de 2^{ème} ligne doit être proposé en association à l'AUDC. En seconde ligne, peut être envisagé un traitement par l'acide obéticholique (OCALIVA) ou le bézafibrate. Le bézafibrate, qui n'a pas d'AMM dans cette indication mais a fait l'objet d'une étude de phase III⁸, est mentionné comme traitement de 2^{ème} ligne⁶ par la SNFGE⁹ et l'AFEF¹⁰, ainsi que dans les recommandations de l'AASLD⁵.

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

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC (acide ursodésoxycholique) dans le traitement de la cholangite biliaire primitive, l'acide obéticholique (OCALIVA, objet de la présente évaluation) et le bézafibrate (utilisé hors AMM) contribuent à la couverture du besoin médical. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments ayant des profils d'efficacité et de tolérance améliorés. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OCALIVA (acide obéticholique) sont les thérapeutiques qui peuvent être proposées dans la cholangite biliaire primitive en association à l'AUDC en cas de réponse insuffisante à ce traitement ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC.

05.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication. Le bézafibrate, qui a fait l'objet d'une étude de phase III⁸, est mentionné comme traitement de 2^{ème} ligne dans le conseil de pratique de la SNFGE et de l'AFEF⁶, ainsi que dans les recommandations de l'AASLD⁵. Le bézafibrate, qui est utilisé hors AMM dans la même indication qu'OCALIVA⁶, est un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La transplantation hépatique est l'alternative non médicamenteuse dans les cas graves avec cholestase majeure et hypertension portale.

⁸ Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2171-81.

⁹ Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.

¹⁰ Association Française pour l'Etude du Foie.

Conclusion

En seconde ligne, en association à l'AUDC en cas de réponse insuffisante à ce traitement ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, le bézafibrate, utilisé hors AMM, est un comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Angleterre, Autriche, Ecosse, Italie, Luxembourg	Oui – 2017	-
Finlande, Slovénie	Oui – 2018	-
Danemark, Norvège, Suède	Oui – 2017	Remboursement individuel ¹¹
Islande	Oui – 2018	Remboursement individuel ¹¹
Portugal	Oui – 2017	Hôpital seulement
Espagne	Oui – 2018	Hôpital seulement
Belgique, Pays Bas	Non	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 juin 2017 (inscription)
Indication	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 (libellé)	Important
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.
ASMR (libellé)	Compte tenu : <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 > 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,

¹¹ Les médecins doivent soumettre une demande de prise en charge pour chaque patient qui doit être validée par un comité d'experts.

- 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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation d'OCALIVA (acide obéticholique) repose sur :

- l'analyse à 3 ans de la phase d'extension à long terme (5 ans) de l'étude clinique de phase III (POISE)^{12,13}, dont les résultats à 1 an ont été évalués par la Commission dans son avis du 7 juin 2017. Cette étude a inclus des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) avec une réponse insuffisante ou une intolérance à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) (cf. paragraphe 8.1.1).
- l'analyse des données en vie réelle de l'étude observationnelle OCARELIFE portant sur des patients français traités par OCALIVA dans le cadre d'ATU nominatives², d'ATU de cohorte et après l'obtention de l'AMM. L'étude est prévue avec un suivi minimal de 18 mois de traitement, les résultats intermédiaires pour les 50 premiers patients ayant un suivi de 12 mois ont été fournis (cf. chapitre 08.5 Données d'utilisation).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données de l'avis de la Commission du 7 juin 2017

La demande d'inscription de la spécialité OCALIVA (acide obéticholique) repose sur 2 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.

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 phosphatases alcalines (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 rapportée au début du traitement et souvent transitoire.

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) avec une réponse insuffisante (93%) ou intolérants à l'AUDC (7%). Un taux de 91% des patients ont terminé les 12 mois de l'étude.

Après 12 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs atteignant simultanément une activité des PAL < 1,67 LSN, une réduction de l'activité des PAL > 15% et une bilirubine totale < LSN a été significativement plus élevé 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%).

¹² Nevens F *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *NEJM* 2016;375(7):631-643.

¹³ Trauner M *et al.* Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 ;4 :445-53

8.1.2 Analyse à 36 mois de la phase d'extension à long terme de l'étude clinique POISE (747-301)

Référence	Phase d'extension de l'étude POISE (747-301)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01473524
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par OCALIVA chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive avec une réponse insuffisante à l'AUDC ou intolérants à l'AUDC.
Type de l'étude	Phase d'extension à long terme (prévue sur 5 ans) de l'étude de phase III, multicentrique ¹⁴ , non comparative, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus dans la phase d'extension) : mars 2013 Gel intermédiaire de la base de données : Août 2017 Les patients ayant terminé la phase initiale de 12 mois, comparative, en double aveugle, avaient la possibilité d'être inclus dans la phase d'extension de tolérance à long terme pour une durée de 5 ans.
Principaux critères d'inclusion	Patients ayant terminé la phase initiale en double aveugle sur un an, dont les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> Diagnostic de CBP clairement défini ou probable (en accord avec les recommandations de l'AASLD et de l'EASL), attesté par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> Activité sérique de la PAL élevée depuis au moins 6 mois ; 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) ; Lésion de cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires interlobulaires mise en évidence par biopsie. Présence d'au moins une des caractéristiques biochimiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Activité sérique des PAL $\geq 1,67x$ LSN ; Bilirubinémie totale $>$ LSN mais $<$ 2x LSN. Age ≥ 18 ans Traitement par AUDC pendant au moins 12 mois (à dose stable depuis au moins 3 mois) avant l'inclusion, ou intolérance au traitement par AUDC (pas d'AUDC ≥ 3 mois) avant l'inclusion.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents ou présence d'autres pathologies hépatiques Présence de complications cliniques de la CBP ou décompensation hépatique cliniquement significative Les patients avec prurit sévère ou ceux nécessitant un traitement systémique pour le prurit (avec des chélateurs des acides biliaires ou de la rifampicine) dans les 2 mois précédant le Jour 0 étaient exclus
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre le déroulement de la phase d'extension à long terme. Il est divisé en deux parties principales : une phase de screening et une phase de traitement. La phase de screening dure 12 mois et est menée en double aveugle (DB). Elle comprend trois groupes de patients : Placebo ± UDCA (n=73), OCA 5-10 mg ± UDCA (n=70)[†], et OCA 10 mg ± UDCA (n=73). Les visites de screening ont lieu à J0, DB W2, DB M3, DB M6, DB M9, et DB M12/OLE 0. À la fin de la phase de screening, tous les patients ont initié un traitement par OCA 5 mg pendant 3 mois, après quoi ils ont eu la possibilité de titrer la dose en fonction de leur tolérance. La phase de traitement dure 36 mois et est menée en ouvert (OLE). Les visites de suivi ont lieu toutes les 3 mois jusqu'à OLE M36. Une note indique que si le patient est sous UDCA, il continue à le prendre.</p>
	DB : double aveugle ; OLE : phase d'extension en ouvert.

¹⁴ 58 centres répartis dans 13 pays

	OCA = Acide Obéticholique ; UDCA=AUDC = Acide Ursodésoxycholique † à la visite du Mois 6, les patients du groupe titration ayant reçu OCA 5 mg et non répondeurs (non atteinte du critère composite de jugement principal) et sans signal de tolérance particulier, étaient traités par OCA 10 mg par jour.
Traitements étudiés	Remplacement du traitement reçu selon la randomisation dans la phase initiale par OCALIVA 5 mg. Maintien de cette dose pendant au moins 3 mois, avec augmentation possible de la dose en fonction de l'efficacité et de la tolérance appréciées par l'investigateur. Les doses maximales autorisées ont fait l'objet de modifications en cours d'étude : dans la version 3 du protocole (24/09/2012) la dose pouvait être augmentée jusqu'à 25 mg. Dans la version 4 du protocole (25/08/2014) la dose journalière ne devait pas dépasser 10 mg correspondant à l'AMM du produit. Les patients qui recevaient l'AUDC en association à OCALIVA pendant la phase initiale en double aveugle poursuivaient l'AUDC pendant la phase d'extension. Si l'investigateur jugeait la réponse cliniquement significative, il pouvait décider de l'arrêt de l'AUDC. Les patients qui recevaient OCALIVA en monothérapie pendant la phase initiale en double aveugle poursuivaient le traitement par OCALIVA en monothérapie pendant la phase d'extension.
Critères de jugement principaux	Variations moyennes par rapport à l'inclusion et à différentes périodes (12, 24, 36 et 48 mois) des paramètres de la fonction hépatique : PAL, bilirubine totale et directe, GGT, ASAT et ALAT. Critère de jugement principal composite de la phase initiale, reposant sur : <ul style="list-style-type: none"> - Concentration sérique de la PAL < 1,67 x LSN - Bilirubinémie totale ≤ LSN - Réduction des concentrations sériques de la PAL ≥ 15% depuis l'inclusion. Mesure de la fonction hépatocellulaire incluant l'histologie (recherche d'une inflammation, évaluation structurale portale et parenchymateuse, fibrose) Symptômes spécifiques à la maladie Biomarqueurs et l'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique Score d'estimation du risque de décès ou de transplantation hépatique GLOBE ¹⁵ Score d'estimation du risque de transplantation ou de décès d'origine hépatique UK-PBC ¹⁶ Tolérance (le prurit était évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique).
Critères de jugement secondaires	Sans objet
Taille de l'échantillon	Sur les 217 patients initialement inclus dans l'étude, 198 ont terminé la phase en double aveugle d'un an, et 193 (97,5%) ont été inclus dans la phase d'extension.
Méthode d'analyse des résultats	Un test de Student apparié a permis de comparer les moyennes des marqueurs sériques par rapport à l'inclusion (avant traitement par OCA) au sein de chaque groupe. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer les marqueurs de la réponse inflammatoire et immunitaire. L'analyse n'a pas pris en compte la stratification liée à la phase de randomisation en double aveugle : les données de l'ensemble des patients ont été regroupées pour constituer un seul groupe de traitement.

Résultats :

► Effectifs

Parmi les 198 patients qui ont terminé la phase initiale en double aveugle d'un an, 193 patients (97,5%) ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert.

¹⁵ Lammers et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1804-12.

¹⁶ Carbone et al. The UK-PBC risk score : derivation and validation of scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in PBC. *Hepatology* 2016 : 63 : 930-50.

Tableau 1. Disposition des patients à l'inclusion dans la phase d'extension

	Posologie d'OCALIVA				Toutes doses confondues
	≤5 mg /j	>5-10 mg /j	≤10 mg /j	>10 mg /j*	
Nombre de patients inclus dans la phase d'extension	31	119	150	43	193
Population de tolérance	31 (100%)	119 (100%)	150 (100%)	43 (100%)	193 (100%)
Population ayant 2 ans d'étude	24 (77%)	109 (92%)	133 (89%)	41 (95%)	174 (90%)
Population ayant 3 ans d'étude	23 (74%)	103 (87%)	126 (84%)	39 (91%)	165 (85%)

* selon le protocole initial, la dose pouvait être augmentée jusqu'à 25 mg/j en fonction de la réponse et de la tolérance. Un amendement au protocole a limité la dose à 10 mg afin de respecter l'AMM.

Trente-sept (19 %) patients ont arrêté prématurément le traitement principalement en raison de la survenue d'un événement indésirable (EI) à type de prurit (7 patients), la survenue d'un « autre » EI clinique ou biologique (9 patients) et le retrait du consentement du patient (9 patients).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans la phase d'extension

	Total des patients inclus dans la phase d'extension (N=193)
Age, ans, moyenne (ET)	55 (10)
Femmes, n (%)	177 (92)
Poids, kg, moyenne (ET)	70 (14)
IMC (kg/m²), moyenne (ET)	26 (5)
PAL, U/L, moyenne (ET)	317,1 (120,2)
Bilirubine totale, µmol/L, moyenne (ET)	11,5 (7,0)
ALAT, U/L, moyenne (ET)	56,7 (37,0)
ASAT, U/L, moyenne (ET)	51,2 (33,5)
AUDC	
Nombre de patients traités à l'inclusion, n (%)	180 (93)
Doses journalières, mg/kg	15,8 (5,0)
Ancienneté de la CBP, ans, moyenne (ET)	8,5 (6,0)
Antécédents de prurit lié à la CBP, n (%)	121 (63)
Présence d'un prurit à l'inclusion, n (%)	109 (56)
Faible	80 (41)
Modéré	27 (14)
Important	2 (1)

Les valeurs sont exprimées en moyenne (ET) ; Valeurs de références normales du laboratoire d'analyses : PAL : 35,6-118,3 U/L pour les femmes et 36,1-124,2 U/L pour les hommes ; bilirubine totale : 3,25-19,32 µmol/L pour les femmes et 4,10-25,48 µmol/L pour les hommes ; ALAT : 6,6-22,9 U/L pour les femmes et 6,7-33,4 U/L pour les hommes ; ASAT : 11,8-25,7 U/L pour les femmes et 12,4-33 U/L pour les hommes.

► Critères de jugement principaux : résultats sur les critères biochimiques (population de tolérance)

L'activité sérique moyenne des PAL a diminué entre l'inclusion et chaque point d'évaluation : -105,2 U/L (DS 87,6) à 12 mois, -101,0 U/L (DS 98,5) à 24 mois, -108,6 U/L (DS 95,7) à 36 mois, et -95,6 U/L (121,1) à 48 mois.

La bilirubine totale a diminué entre l'inclusion et chaque point d'évaluation. Les différences moyennes étaient significatives à 12 mois (-0,9 µmol/L; p=0,0042) et à 48 mois (-0,8 µmol/L;

p=0,016). Une stabilisation de la bilirubine directe a également été observée avec une différence significative 12 mois (-0,5, p=0,021).

Les diminutions moyennes et les variations moyennes en pourcentage des enzymes hépatiques par rapport à l'inclusion étaient significatives (p<0,0001) à tous les points d'évaluation.

Tableau 3. Variations moyennes, par rapport à l'inclusion, des PAL, de la bilirubine totale, de la GGT, des ASAT et des ALAT, à 12 mois et au cours de l'extension (Population de tolérance)

Variations moyennes (ET) par rapport à la baseline	n	PAL (U/L)	Bilirubine totale (µmol/L)	Bilirubine directe (µmol/L)	GGT (U/L)	ALAT (U/L)	ASAT (U/L)
Δ 12 mois	185	-105,2 (87,6)***	-0,9 (4,1)**	-0,5 (3,0)*	-157,7 (205,1)***	-21,5 (24,4)***	-12,8 (24,8)***
Δ 24 mois	170	-101,0 (98,5)***	-0,1 (5,3)	0,1 (4,5)	-139,9 (169,4)***	-20,3 (25,2)***	-12,4 (26,4)***
Δ 36 mois	163	-108,6 (95,7)***	-0,6 (4,1)	-0,4 (2,9)	-149,4 (156,0)***	-20,0 (30,2)***	-12,1 (27,4)***
Δ 48 mois	127	-95,6 (121,1)***	-0,8 (3,8)*	-0,4 (3,0)	-147,9 (153,3)***	-22,3 (26,9)***	-10,6 (20,6)***

Δ : Variation ; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,0001

Les valeurs à l'inclusion étaient les données collectées avant la première dose d'OCA, soit :

- lors de la dernière évaluation avant l'entrée dans la phase d'extension pour les patients initialement traités par le placebo
- avant l'entrée dans la phase initiale de l'étude en double aveugle pour les patients des bras OCA.

Tableau 4. Variations moyennes en pourcentage, par rapport à l'inclusion, des PAL, de la bilirubine totale, de la GGT, des ASAT et des ALAT, à 12 mois et au cours de l'extension (Population de tolérance)

Variations moyennes en % (ET) par rapport à la baseline	n	PAL (U/L)	Bilirubine totale (µmol/L)	Bilirubine directe (µmol/L)	GGT (U/L)	ALAT (U/L)	ASAT (U/L)
Δ 12 mois	185	-31,21 (18,53)***	-2,00 (33,50)	-2,76 (34,05)	-55,99 (28,51)***	-34,24 (25,34)***	-20,41 (21,50)***
Δ 24 mois	170	-29,56 (24,52)***	4,41 (41,02)	5,53 (48,25)	-54,91 (28,06)***	-32,77 (31,58)***	-18,99 (28,40)***
Δ 36 mois	163	-31,59 (23,05)***	1,63 (38,65)	3,03 (53,21)	-58,31 (29,59)***	-30,11 (47,47)***	-17,77 (33,58)***
Δ 48 mois	127	-28,89 (27,25)***	1,26 (35,70)	2,66 (37,69)	-58,43 (32,36)***	-36,41 (26,70)***	-18,38 (27,74)***

Δ : Variation ; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,0001

Les valeurs à l'inclusion (baseline) étaient les données collectées avant la première dose d'OCA, soit :

- lors de la dernière évaluation avant l'entrée dans la phase d'extension pour les patients initialement traités par le placebo
- avant l'entrée dans la phase initiale de l'étude en double aveugle pour les patients des bras OCA.

Le pourcentage de patients répondeurs selon le critère de jugement principal composite¹⁷ de la phase en double aveugle était de 53% (n= 90/170) à 24 mois. Il est resté stable avec 51% (n=65/127) de patients répondeurs à 48 mois. Pour rappel, ce taux était de 47% (n=24) pour OCALIVA 10 mg, 46% (n=32) pour OCALIVA 5 mg puis 10 mg, 10 % (n=7) pour le placebo à 12 mois.

L'expression des marqueurs de l'inflammation (CRP, TNF, IgM, IgG et IgA) a diminué de façon significative entre l'inclusion et les évaluations suivantes.

¹⁷ Reposant sur la concentration sérique de la PAL < 1,67 x LSN, la bilirubinémie totale ≤ LSN et la réduction des concentrations sériques de la PAL ≥ 15% depuis l'inclusion.

Tableau 5. Evolution des biomarqueurs de l'inflammation par rapport à l'inclusion, au cours de l'étude POISE et de son extension (Population de tolérance)

Médiane (Q1, Q3)	Valeur à l'inclusion	Δ 12 mois	Δ 24 mois	Δ 36 mois	Δ 48 mois
CRP (mg/L)	3,40 (1,90; 6,60)	-0,50** (-1,60; 0,50)	-0,50*** (-1,70; 0,20)	-0,70*** (-2,30; 0,30)	-0,60** (-1,85; 0,45)
TNF (pg/mL)	10,90 (8,90; 14,20)	-1,20** (-3,00; 1,50)	-2,50*** (-4,10; -0,80)	-2,60*** (-4,45; -1,15)	-1,90*** (-3,40; -0,40)
IgM (g/L)	3,800 (2,470; 5,560)	-0,770*** (-1,570; -0,300)	-0,880*** (-1,700; -0,300)	-1,125*** (-2,275; -0,395)	-1,000*** (-2,440; -0,390)
IgG (g/L)	12,730 (10,500; 14,920)	-0,680*** (-1,660; -0,040)	-1,050*** (-2,020; -0,130)	-1,010*** (-1,980; -0,025)	-0,990*** (-1,720; 0,150)
IgA (g/L)	2,220 (1,560; 2,980)	-0,180*** (-0,340; 0,000)	-0,160*** (-0,430; 0,000)	-0,190*** (-0,475; -0,050)	-0,250*** (-0,600; -0,110)

Δ : Variation ; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001

► Résultats exploratoires sur les scores pronostiques GLOBE¹⁵ et UK-PBC¹⁶

Les marqueurs biochimiques, combinés avec l'âge, les plaquettes et l'albuminémie forment le score pronostique GLOBE. Une méthodologie basée sur une grande cohorte britannique a abouti à sélectionner l'albuminémie et le nombre de plaquettes avant le traitement, et la bilirubinémie totale, les PAL et les transaminases (ALAT et ASAT) après 1 an de traitement par AUDC, pour calculer le score pronostique UK-PBC.

Une analyse post-hoc de l'étude POISE¹⁸ a été effectuée avec les scores UK-PBC et GLOBE. Ces scores dynamiques ont été construits pour estimer l'espérance de vie sans transplantation à 10 ans en fonction de la réponse à l'AUDC à un an à partir de 2 cohortes de patients tous traités par AUDC. Les recommandations de l'AASLD⁵ et de l'EASL⁴ proposent l'utilisation de ces scores uniquement pour évaluer la réponse à l'AUDC : leur utilisation pour évaluer le risque d'évènements (décès ou transplantation hépatique) au long cours sous acide obécholique n'est donc pas pertinente. Par conséquent, les résultats ne sont pas présentés

► Résultats sur la fibrose hépatique

Sur un total de 193 patients inclus dans la phase d'extension de l'étude, 36 patients avaient eu une biopsie avant traitement, dont 19 en ont eu une seconde après 3 ans de traitement par OCALIVA. Pour 17 patients des paires de biopsies interprétables étaient disponibles constituant la population des « patients avec biopsies appariées »

Tableau 6. Caractéristiques des patients avec des biopsies appariées

Caractéristiques des patients avec des biopsies appariées	Total n=17
Age (ans), moyenne (ET)	59,40 (7,92)
Femmes, n (%)	16 (94)
Traitement par AUDC, n (%)	17 (100)
Dose, mg/kg (ET)	14,50 (2,97)
PAL (U/L), médiane (Q1, Q3)	321,95 (246,50 ; 358,50)
Bilirubine totale (mg/dL), médiane (Q1, Q3)	0,42 (0,34 ; 0,72)
Bilirubine directe (mg/dL), médiane (Q1, Q3)	0,13 (0,09 ; 0,21)
Age au diagnostic de CBP (ans), moyenne (ET)	50,80 (8,10)
Durée de la CBP (ans), moyenne (ET)	8,76 (5,61)

¹⁸ Carbone M, Harms MH, Lammers WJ, Marmon T, Pencek R, MacConell L, et al. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Commun. 2018 Jun;2(6):683–92.

Après 36 mois de traitement par OCALIVA, le score de fibrose¹⁹ a été amélioré pour 2 patients sur 17 (12%), 10 patients (59%) ont vu leur score inchangé et pour 5 patients (29%) le score s'est aggravé.

L'évaluation du stade de la fibrose selon le score de Nakanuma²⁰ a montré une amélioration du score pour 4 patients (24 %), une stabilité pour 8 patients (47 %) et une aggravation pour 5 patients (29 %).

L'analyse du score de perte des canaux biliaires a montré une amélioration chez 7 patients (41 %), une stabilité chez 6 patients (35 %) et une aggravation chez 4 patients (24 %).

Le stade de la maladie (associant fibrose et perte des canaux biliaires) s'est amélioré chez 5 patients (29 %), est resté stable chez 8 patients (47 %) et s'est aggravé chez 4 patients (24 %).

Après 36 mois de traitement par OCALIVA, 5 patients (29%) ont eu une amélioration de la ductopénie^{21,22}, 3 (18%) patients n'ont pas développé de nouvelle ductopénie, 6 (35%) sont restés stables, et 3 (17%) se sont aggravés.

L'hépatite d'interface s'est améliorée chez 9 patients (53%) et est restée stable chez 8 patients (47%), sans aucune aggravation.

La quantification du collagène effectuée sur les biopsies appariées de 16 malades, a montré une diminution significative :

- de la surface occupée par le collagène (médiane (Q1 ; Q3): -2,1 (-4,6 ; -0,3), p=0,013 ;
- de la densité des fibres de collagène : -0,8 (-2,5 ; 0), p=0,021 ;
- de l'index de réticulation du collagène : -0,1 (-0,3 ; 0), p=0,008 ;
- du score composite de fibrose : -1,0 (-2,5 ; -0,5), p=0,002 ;

Ces réductions représentaient une diminution médiane moyenne de -31%, -35%, -7% et -25% respectivement par rapport à l'inclusion.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans la phase d'extension de l'étude clinique de phase III POISE, ni dans l'étude observationnelle OCARELIFE, dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Phase d'extension à 36 mois de l'étude clinique POISE

La population de tolérance était constituée des 193 patients qui ont été inclus dans la phase d'extension à l'issue de la phase initiale en double aveugle d'un an. La durée d'exposition médiane était de 1700 jours et la dose journalière médiane de 8,0 mg.

¹⁹ La fibrose était classée en 5 stades de F0 (pas de fibrose) à F5 (cirrhose établie).

²⁰ Cette évaluation prenait en compte : le score de fibrose, le score de perte des canaux biliaires et le score de dépôt de granulations positives à l'orcéïne.

²¹ Définie comme une perte des canaux biliaires supérieure à 50%.

²² Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2186–94.

Tableau 7. Exposition des patients au traitement par OCALIVA

	Total (N=193)
Durée totale de l'exposition (jours)	
N	193
Moyenne (ET)	1486,0 (452,46)
Médiane	1700,0
Min - Max	7 - 1961
Durée totale du traitement	
n	193
Moyenne (ET)	1436,9 (469,94)
Médiane	33,83
Min - Max	1629,0
Dose journalière moyenne (mg)	
Moyenne (ET)	8,6 (3,70)
Médiane	8,0
Min - Max	2 - 21

Au total, 37 patients (19 %) de la population de tolérance ont arrêté prématurément le traitement, avec pour principaux motifs : le retrait du consentement : 9 patients (5 %), un événement indésirable clinique ou biologique : 9 patients (5 %), un prurit : 7 patients (4 %), un cas de décompensation hépatique.

Au total, 190 patients sur 193 ont eu un EI. Les EI les plus fréquents étaient le prurit chez 149 patients (77 %), la fatigue chez 63 patients (33 %) ou une rhinopharyngite chez 51 patients (26 %).

Tableau 8. EI ayant une incidence ≥ 3 % pour 100 patients année, population de tolérance

Terme préférentiel	Population de tolérance (N=193)	
	Incidence	Incidence ajustée à l'exposition ^a
Prurit	149 (77%)	57,5
Fatigue	63 (33%)	10,6
Rhinopharyngite	51 (26%)	8,3
Infection urinaire	45 (23%)	6,7
Céphalées	43 (22%)	6,6
Arthralgies	43 (22%)	6,5
Nausée	36 (19%)	5,2
Toux	33 (17%)	4,8
Infection respiratoire haute	32 (17%)	4,5
Dorsalgie	28 (15%)	4,0
Grippe	26 (13%)	3,6
Douleur abdominale	26 (13%)	3,6
Douleur abdominale haute	26 (13%)	3,6
Diarrhée	26 (13%)	3,6
Constipation	25 (13%)	3,5

^a L'incidence ajustée à l'exposition correspond au nombre de patients présentant l'EI / total patients années x100

Les EI graves ont concerné 63 patients (33 %) et totalisé 110 événements. Aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement par OCA.

Un seul décès est survenu, considéré comme non lié au traitement.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)²³

Risques importants identifiés	- Prurit
Risques importants potentiels	- Lésions hépatiques - Evénements cardiovasculaires athérosclérotiques secondaires à une modification du profil lipidique
Informations manquantes	- Utilisation chez des patients atteints d'autres pathologies hépatiques - 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 carcinome 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

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du PSUR/PBRER couvrant la période du 27/05/2018 au 26/11/2018. L'exposition estimée à OCALIVA dans le cadre de sa commercialisation au cours de la période de signalement du PSUR N°4 est 1 852 patients-années. Sur la période couverte :

- 500 cas de prurit post-commercialisation d'OCALIVA ont été notifiés, dont 314 (63%) concernaient de nouvelles notifications et 186 (37%) concernaient des cas de suivi. Les 314 notifications initiales regroupaient 829 réactions indésirables liées à OCALIVA, dont 316 étaient associées au prurit. Parmi ces derniers, 312 (99%) ont été jugés non graves et 4 (1%) ont été jugés graves.
- 11 cas d'atteintes hépatiques graves ou fatales sous OCALIVA ont été rapportés. La majorité de ces cas cliniques présentaient des facteurs de confusion tels que des comorbidités hépatiques ou encore la prise concomitante de médicaments potentiellement hépatotoxiques.
- 4 cas d'atteintes hépatiques graves fatales sous OCALIVA ont été rapportés, un cas a été nouvellement notifié, les 3 autres concernaient des cas suivis préalablement notifiés. Il existe des facteurs de confusion et notamment la maladie sous-jacente pour évaluer l'imputabilité d'OCALIVA. Ces réactions indésirables hépatiques liées à OCALIVA ne modifient pas le risque potentiel identifié de lésions hépatiques.
- 7 cas d'atteinte cardiovasculaire post-commercialisation d'OCALIVA ont été rapportés. Sur ces 7 notifications, 4 (57%) concernaient de nouvelles notifications et 3 (43%) concernaient des cas de suivi. Les 4 notifications initiales regroupaient 4 réactions indésirables cardiovasculaires liées à OCALIVA, dont : 2 AVC, 1 embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Aucun décès n'a été associé à ces 4 cas.

Au total, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Les signaux tels que prurit, lésions hépatiques, événements cardiovasculaires athérosclérotiques continuent d'être surveillés dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

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. »

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Événements indésirables d'origine hépatique

²³ Version 1.1

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez les patients prenant de l'acide obéticholique. Des signes et symptômes de décompensation hépatique ont également été observés. Ces effets se sont produits dès le premier mois de traitement. Ces effets indésirables d'origine hépatique ont essentiellement été observés à des doses supérieures à la dose maximale recommandée de 10 mg une fois par jour (voir rubrique 4.9 du RCP). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des lésions hépatiques graves et des décès ont été rapportés lors de l'administration plus fréquente d'acide obéticholique que celle recommandée chez les patients présentant une diminution atteinte modérée à sévère de la fonction hépatique.

Après l'initiation du traitement, les médecins doivent instaurer une surveillance clinique et biologique chez tous les patients afin de déterminer si un ajustement de la posologie est nécessaire. Les patients à risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux ayant des résultats biologiques montrant une détérioration de la fonction hépatique et/ou une progression vers la cirrhose, doivent être plus étroitement surveillés. La fréquence d'administration doit être réduite pour les patients qui progressent vers une maladie avancée (c'est-à-dire de la classe A de Child-Pugh vers les classes B ou C de Child-Pugh) ».

8.3.5 Autres informations

En février 2018²⁴, l'ANSM a diffusé une lettre d'information aux professionnels de santé afin de les informer du renforcement des adaptations posologiques d'OCALIVA dans le cadre du traitement des patients atteints de cholangite biliaire primitive avec une insuffisance hépatique modérée à sévère, en raison du risque de graves lésions hépatiques. Après commercialisation, des lésions hépatiques graves et des décès ont été signalés chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère, traités par des doses d'acide obéticholique plus élevées que celles recommandées dans l'AMM. Les effets indésirables hépatiques sont survenus en début du traitement ou après plusieurs mois de traitement. Les patients atteints de CBP avec insuffisance hépatique qui présentent une cirrhose ou un taux de bilirubine élevé sont plus à risque de complications hépatiques.

08.4 Données d'utilisation

Référence	Etude OCARELIFE
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : ND
Objectif principal de l'étude	Evaluer la réponse au traitement par OCALIVA après 12 mois de traitement en monothérapie ou en association, en utilisant les critères de réponse dits de Paris 2.
Type de l'étude	Phase observationnelle, post-AMM, non interventionnelle, multicentrique, française.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : octobre 2016 Fin : Août 2017
Principaux critères d'inclusion	Patient atteint de CBP traités entre le 1/10/2016 et le 31/12/2017 par OCALIVA 5 ou 10 mg en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC ou en association avec l'AUDC et/ou des fibrates suite à une réponse non satisfaisante à l'AUDC. Patient âgé de plus de 18 ans au moment de l'instauration du traitement par OCALIVA. Patient atteint de CBP avec une réponse suboptimale à l'AUDC ayant reçu au moins une dose d'OCALIVA. Patient avec ou sans syndrome de chevauchement.
Principaux critères de non inclusion	Maladie provoquant une augmentation non hépatique des PAL.
Schéma de l'étude	Suivi sur 18 mois

²⁴ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. OCALIVA (acide obéticholique) : Renforcement de l'adaptation posologique d'OCALIVA chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) avec insuffisance hépatique modérée à sévère. Février 2018.

Traitement étudié	OCALIVA administré à la posologie de 5 mg ou 10 mg par jour. Les traitements concomitants par fibrates, statines ou médicaments du prurit étaient recensés.
Critère de jugement principal	Taux de patients répondeurs à OCALIVA après 12 mois de traitement sur la base des critères de réponse dits de Paris 2.
Critères de jugement secondaires	Taux de réponse à OCALIVA après 18 mois de traitement en monothérapie ou en association, en utilisant les critères de réponse dits de Paris 2 Evaluation des paramètres biologiques Evolution de l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan Quantification des événements hépatiques
Taille de l'échantillon	Taille prévue de l'échantillon final : n= 134
Méthode d'analyse des résultats	Population ITT ou Tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose d'OCALIVA Population ITT modifiée : tous les patients avec une évaluation à 12 mois.

► Effectifs

Au total 78 patients ont été inclus dans 21 centres en France, dont 37 ont terminé l'étude. Parmi ceux-ci, 36 ont bénéficié d'une visite à M18 et sont sortis de l'étude conformément au protocole. Parmi les 78 patients inclus, 76 patients (97,4%) ont reçu au moins une dose d'OCALIVA (Population ITT ou population de tolérance). Pour 26 patients, la visite à M12 n'a pas eu lieu ou les données à M12 n'ont pas été recueillies au moment de l'analyse. La population ITTm était constituée de 50 patients (64,1%) ayant une visite médicale documentée au mois 12.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au sein de la population ITTm, le pourcentage de femmes était de 82%. L'âge moyen était de 56,5 ans ± 12 ans, l'âge médian était de 55 ans.

Tableau 9. Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion, population ITTm

Caractéristiques démographiques		Population ITT (n=76)	Population ITTm (n=50)
Sexe (n, %)	N	76	50
	Femmes	66 (86.8%)	41 (82.0%)
	Hommes	10 (13.2%)	9 (18.0%)
Age (ans)	N	76	50
	Moyenne ± ET	56.1 ± 11.2	56.5 ± 12.0
	Médiane	55	55
	Q1 ; Q3	48 ; 64	47 ; 64
	Min. ; Max.	30 ; 89	30 ; 89

L'ancienneté médiane de la CBP était de 9 ans. Une biopsie hépatique avait été réalisée chez 84,0% des patients (N=42) et datait en moyenne de 4,5 ± 5,0 ans (médiane à 2 ans). Un stade avancé (Metavir F3 ou F4, ou Scheuer 3 ou 4) était identifié dans la population ITTm chez 12/27 (44,4%) malades avec une biopsie. Les AAM de type 2 et anti-gp210 étaient identifiés respectivement chez 33/39 (84,6%) et 5/12 (41,7 %). Une élastométrie avait été effectuée chez 34/44 patients (77,3%) ; l'ancienneté médiane de l'examen était de 3 mois, et la valeur médiane du résultat était de 11 KPa. La valeur de l'élastométrie était ≥ 9,6 KPa, témoignant d'une fibrose sévère, chez 18/34 (52,9%) patients, et ≥ 14,4 KPa (cirrhose) chez 10/34 (29,4%) patients. La proportion de patients avec une HAI (syndrome de chevauchement) était élevée (26,5% dans la population ITTm). La sévérité de la CBP des patients de cette cohorte est plus élevée que celle des patients inclus dans les essais cliniques.

Dans la population ITT, un prurit était présent chez 26 patients (41,3%) sans lésion de grattage. L'intensité du prurit était jugée légère à modérée chez 21 patients (33,3%).

A l'inclusion, la majorité des patients (70,3%) recevaient une association d'AUDC + OCA. Les autres patients recevaient d'autres associations de traitement (AUDC+ fibrate + OCA ou fibrate + OCA) (28,4 %) ou OCA seul (1,4%).

► Critère de jugement principal (population ITTm)

Le pourcentage de patients répondeurs selon les critères de réponse de Paris II, après 12 mois de traitement par OCALIVA, en association était de 40,0% (20 patients sur 50) IC95% [26,4% ; 53,6%].

Tableau 6. Taux de répondeurs à 12 mois selon les critères de réponse de Paris II, population ITTm

Taux de répondeurs		Population ITT		
		OCA seul	Association OCA+AUDC	Autre association (OCA+ fibrates + AUDC)
M12	N	1	35	12
	n (%)	0 (0.0%)	11 (31.4%)	8 (66.7%)
	IC 95%	[0.0% ; 0.0%]	[16.0% ; 46.8%]	[40.0% ; 93.3%]

► Critères de jugement secondaires (Population ITTm)

Au sein de la population ITTm, la valeur médiane de l'élastométrie par FibroScan était stable entre l'inclusion (11 KPa ([Q1 ; Q3] :8-15 KPa) et le mois M12 (10 KPa ([Q1 ; Q3] :7-14 KPa).

Il a été observé une diminution des paramètres biologiques entre l'inclusion et le mois 12 concernant :

- l'activité sérique des transaminases, avec des valeurs médianes de 52 à 38 UI/L pour les ASAT et de 50 à 32 UI/L pour les ALAT.
- les GGT avec des valeurs médianes de 237 UI/L à 61 UI/L.
- les valeurs médianes de la PAL de 221 UI/mL à 180 UI/mL.
- les valeurs médianes des concentrations sériques en bilirubine totale de 13,2 µmol/L à 11 µmol/L.

► Tolérance

Parmi les 76 patients inclus dans la population ITT, 49 patients (64,5%) ont rapporté au moins un EI, et trois (3,9%) ont eu un EIG.

Un arrêt définitif du traitement a été rapporté chez 13 patients (17,1%) en raison de la survenue d'un EI (dont 12 pour un prurit) et un arrêt temporaire du traitement a été observé chez 4 patients (5,2%) (dont 1 pour un prurit).

Au total, 105 cas d'EI ont été rapportés chez 49 patients (64,5%). L'EI le plus fréquemment rapporté était le prurit, avec 26 cas (30,3%). Parmi les 9 cas d'arthralgies rapportés chez 7 patients, un traitement par fibrates était en cours chez 3 patients (5 cas).

Au total 42 EI (soit 40,0% de la totalité des EI rapportés) étaient considérés liés au traitement chez 31 patients (40,8%). L'EI relié au traitement le plus fréquemment rapporté était le prurit (30,3%) suivi des arthralgies et des érythèmes (2,6% pour chaque EI).

Au total, 3 patients (3,9%) ont eu un EIG au cours de l'étude : une douleur abdominale basse, une anémie normocytaire et un cancer du poumon métastatique. Aucun EIG n'a été jugé lié au traitement.

08.5 Résumé & discussion

Dans son avis du 7 juin 2017, la commission avait relevé que l'efficacité d'OCALIVA (acide obéticholique) dans le traitement de la cholangite biliaire primitive chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC ou intolérants n'avait 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 > 15% et une bilirubine totale < LSN. Si une augmentation du pourcentage de répondeurs avait été observée, **les résultats ne démontraient 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 était 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'avait pas été évaluée.** Néanmoins, la fréquence du prurit comme événement indésirable lié au traitement,

apparaissant lors du premier mois d'instauration du traitement suggérait l'absence d'efficacité d'OCALIVA sur ce symptôme. Par ailleurs, **seuls 7 % des patients de l'étude étaient intolérants à l'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, la commission estimait que 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.

A l'appui de sa demande de réévaluation de l'ASMR d'OCALIVA (acide obéticholique), le laboratoire a versé des résultats :

- de l'analyse à 3 ans de la phase d'extension à long terme (prévue sur 5 ans) de l'étude clinique de phase III (POISE), dans laquelle la majorité (93%) de la population était traitée par AUDC à l'inclusion. Compte tenu de la phase initiale de 1 an, la durée maximale de traitement par OCALIVA était au maximum de 4 ans pour les patients inclus dans les 2 groupes OCALIVA.
- de l'analyse des données en vie réelle de l'étude observationnelle OCARELIFE portant sur 50 patients français traités par OCALIVA dans le cadre d'ATU nominatives², d'ATU de cohorte et après l'obtention de l'AMM ayant un suivi de 12 mois.

Concernant l'étude d'extension de l'étude POISE, 198 patients ont terminé la phase initiale en double aveugle d'un an, dont 193 patients (97,5%) ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert pour être traités par OCALIVA (acide obéticholique) majoritairement en association à l'AUDC. Trente-sept (19 %) patients ont arrêté prématurément le traitement, avec comme principal motif la survenue d'un événement indésirable (EI) du type prurit (7 patients), la survenue d'un « autre » EI clinique ou biologique (9 patients) et le retrait du consentement du patient (9 patients).

Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité sur les paramètres biochimiques. A titre indicatif, il a été observé entre l'inclusion et chaque point d'évaluation, une diminution de :

- l'activité sérique moyenne des PAL : -105,2 U/L à 12 mois, -101,0 U/L à 24 mois, -108,6 U/L à 36 mois, et -95,6 U/L à 48 mois.
- la bilirubine totale avec des différences moyennes significatives à 12 mois (-0,9 µmol/L; p=0,0042) et à 48 mois (-0,8 µmol/L; p=0,016).
- l'expression des marqueurs de l'inflammation (CRP, TNF, IgM, IgG et IgA).

Une stabilisation de la bilirubine directe a été observée, ainsi que des diminutions des enzymes hépatiques par rapport à l'inclusion à tous les points d'évaluation.

Le pourcentage de patients répondeurs selon le critère de jugement principal composite²⁵ de la phase en double aveugle était de 47% (n=24) pour OCALIVA 10 mg, 46% (n=32) pour OCALIVA 5 mg puis 10 mg, 10 % (n=7) pour le placebo à 1 an. Il était de 53% (n= 90/170) à 2 ans. Il est resté stable avec 51% (n=65/127) de patients répondeurs à 4 ans.

Les résultats observés de la phase d'extension à 3 ans en ouvert de la phase initiale en double aveugle versus placebo conduite sur un an de l'étude clinique de phase III ont suggéré une efficacité maintenue sur les différents critères de jugement biologiques qui avaient été évalués dans la phase initiale.

Les données disponibles sur la régression de la fibrose hépatique (critère de substitution) des patients traités par OCALIVA (acide obéticholique) sont difficilement interprétables.

Les patients inclus dans l'étude POISE avaient une bilirubine normale, et étaient à un stade précoce de la maladie. Seulement 20% des patients de l'étude POISE avaient une cirrhose. Par conséquent, l'efficacité d'OCALIVA (acide obéticholique) pour des stades de la maladie plus avancés n'est, à ce jour, pas connue. Les scores GLOBE et PK-PCB, élaborés pour estimer l'espérance de vie sans transplantation en fonction de la réponse à l'AUDC, ne sont pas adaptés pour évaluer le risque d'évènements (décès ou transplantation hépatique) au long cours sous acide obéticholique. La commission regrette l'absence de données cliniques (survie sans transplantation, décompensation de la maladie), notamment aux stades avancés de la maladie

²⁵ Reposant sur la concentration sérique de la PAL < 1,67 x LSN, la bilirubinémie totale ≤ LSN et la réduction des concentrations sériques de la PAL ≥ 15% depuis l'inclusion.

L'étude observationnelle française a inclus 78 patients, dont 76 patients (97,4%) ont reçu au moins une dose d'OCALIVA (Population ITT ou population de tolérance). Parmi ceux-ci, 50 patients (64,1%) avaient eu une visite médicale documentée au mois 12. L'ancienneté médiane de la CBP était de 9 ans. Une biopsie hépatique avait été réalisée chez 84,0% des patients (N=42). Un prurit était présent chez 26 patients (41,3%) sans lésion de grattage. L'intensité du prurit était jugée légère à modérée chez 21 patients (33,3%).

A l'inclusion, la majorité des patients (70,3%) recevaient une association d'AUDC + OCA. Les autres patients recevaient d'autres associations de traitement (AUDC+ fibrates + OCA ou fibrates + OCA) (28,4 %) ou OCA seul (1,4%). Le pourcentage de patients répondeurs selon les critères de réponse de Paris II, après 12 mois de traitement par OCA en association était de 40,0% (20 patients sur 50) IC95% [26,4% ; 53,6%]. Au sein de la population ITTm, la valeur médiane de l'élastométrie par FibroScan était stable entre l'inclusion et le mois 12. Il a été observé une diminution des paramètres biologiques entre l'inclusion et le mois 12.

Les nouvelles données de tolérance disponibles dans les 2 études fournies ne modifient pas le profil de tolérance connu d'OCALIVA, caractérisé par le prurit. Il n'a pas identifié de nouveau signal de tolérance dans le suivi de pharmacovigilance. Les signaux identifiés tels que prurit, lésions hépatiques, événements cardiovasculaires athérosclérotiques continuent d'être surveillés dans le cadre de la pharmacovigilance de routine. Par ailleurs, la mise en point de l'ANSM de février 2018 attire l'attention des prescripteurs sur les patients atteints de CBP avec insuffisance hépatique qui ont une cirrhose ou un taux de bilirubine élevé comme étant plus à risque de complications hépatiques.

On ne dispose pas de résultats sur un éventuel impact d'OCALIVA (acide obéticholique) sur la qualité de vie, ni sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, bien que limitées, et non transposables aux stades plus avancés de la maladie et de l'absence d'impact démontré faute de donnée sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, OCA (acide obéticholique) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC.

08.6 Programme d'études

Deux études interventionnelles, en double aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo, sont en cours avec OCA (acide obéticholique) :

- une étude 747-401, dont l'objectif est de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA chez les patients atteints de CBP avec une insuffisance hépatique modérée à sévère, afin d'évaluer les incertitudes liées au manque de données dans une population avec une maladie hépatique à un stade plus avancé (rapport final fin 2020)
- une étude 747-302, multicentrique dont l'objectif est de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'OCALIVA chez les patients atteints de CBP non répondeurs ou intolérants au traitement par AUDC (rapport final 2023).

OCALIVA est actuellement en cours de développement dans :

- le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (non-alcoholic steato hepatitis / NASH) dans l'étude de phase III REGENERATE (Fin de recrutement prévu pour octobre 2022, fin d'étude difficile à estimer car liée à un nombre d'événements). Les résultats intermédiaires à 18 mois ont été publiés²⁶.
- dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP) (calendrier non déterminé, en attente d'accord des experts sur les critères de jugement).

²⁶ Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2184-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7. Epub 2019 Dec 5.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de 1^{ère} intention de la cholangite biliaire primitive repose sur la prescription d'acide ursodésoxycholique (AUDC) 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'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie. En seconde ligne sont utilisés l'acide obéticholique (OCALIVA) et le bézafibrate⁶, qui n'a pas d'AMM dans cette indication, et qui a fait l'objet d'une étude de phase III⁸.

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

Place d'OCALIVA (acide obéticholique) dans la stratégie thérapeutique :

OCALIVA (acide obéticholique) est un traitement de deuxième intention, qui peut être prescrit soit en association avec l'AUDC en cas de réponse insuffisante à l'AUDC soit en monothérapie uniquement en cas d'intolérance à l'AUDC.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'OCALIVA (acide obéticholique) reste important.

► Les spécialités OCALIVA (acide obéticholique) entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Il existe une alternative thérapeutique (cf paragraphe 05).

► Les spécialités OCALIVA (acide obéticholique) 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,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients avec une réponse insuffisante ou intolérants à l'AUDC,
- de l'absence d'impact démontré d'OCALIVA (acide obéticholique) sur la morbi-mortalité, compte tenu des données disponibles,
- de l'absence d'impact démontré d'OCALIVA (acide obéticholique) sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,

OCALIVA (acide obéticholique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCALIVA (acide obéticholique) 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 et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu,

- des résultats de la phase d'extension ouverte à 3 ans de l'étude clinique de phase III (POISE) suggérant une efficacité maintenue sur des critères de jugement biologiques,
- des caractéristiques des patients inclus dans cette étude qui étaient majoritairement à un stade précoce de la maladie, et de l'absence de donnée robuste sur l'efficacité de l'acide obéticholique pour des stades plus avancés et plus sévères de la maladie,
- en attente de donnée robuste sur la régression de la fibrose hépatique (critère de substitution), mais surtout de données cliniques (survie sans transplantation, décompensation de la maladie) notamment aux stades avancés de la maladie,
- de la faiblesse des données disponibles sur l'utilisation d'OCALIVA (acide obéticholique) en monothérapie, situation néanmoins rare,
- du profil de tolérance faisant ressortir :
 - le prurit (qui est un symptôme de la maladie) comme un événement indésirable fréquent, motivant des arrêts de traitement,
 - des lésions hépatiques identifiées comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques,

la commission de la Transparence considère qu'OCALIVA (acide obéticholique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la cholangite biliaire primitive chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas 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. Dans l'avis du 7 juin 2017, la population cible prévalente d'OCALIVA a été estimée à un maximum de 7 000 patients. Il n'a pas été identifié de nouvelle donnée permettant de modifier cette estimation.

Estimation

La population cible prévalente d'OCALIVA est estimée à un maximum de 7 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission souhaite avoir connaissance des résultats des études en cours demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 19 février 2020 Date d'adoption : 4 mars 2020 Date d'audition du laboratoire : 13 mai 2020 Date d'adoption de l'avis définitif : 27 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	Partie prenante : non Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>OCALIVA 5 mg, comprimé pelliculé</u> 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 300 790 5 8) <u>OCALIVA 10 mg, comprimé pelliculé</u> 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 300 790 6 5)
Demandeur	INTERCEPT PHARMA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 12/12/2016 Date des rectificatifs et teneur : 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). Plan de gestion des risques
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)
Code ATC	A05AA04 Acide obéticholique