



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 décembre 2024

Retrait de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'Ocaliva

Les bénéfices d'Ocaliva ne sont plus considérés comme supérieurs à ses risques

Le 27 juin 2024, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a conclu son examen du médicament Ocaliva (acide obéticholique) et a recommandé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, car ses bénéfices ne sont plus considérés comme supérieurs à ses risques. Ocaliva est utilisé dans le traitement des adultes atteints de cholangite biliaire primaire (CBP), une maladie auto-immune qui provoque la destruction progressive des voies biliaires dans le foie, ce qui peut entraîner une insuffisance hépatique et augmenter le risque de cancer du foie.

Au moment de son autorisation de mise sur le marché conditionnelle en 2016, il avait été démontré qu'Ocaliva permettait de réduire les niveaux de phosphatase alcaline (ALP) et de bilirubine (marqueurs des lésions hépatiques) dans le sang chez les patients atteints de CBP, ce qui a été considéré comme indiquant une amélioration de l'état du foie. Toutefois, les bénéfices cliniques d'Ocaliva devaient être démontrés dans des études complémentaires, qui ont été demandées par l'EMA dans le cadre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. En particulier, l'[étude 747-302](#) était un essai clinique randomisé visant à confirmer les bénéfices cliniques et la sécurité d'Ocaliva chez les patients pour lesquels l'acide ursodésoxycholique (AUDC, un autre médicament indiqué dans le traitement de la CBP) ne fonctionne pas suffisamment bien ou qui ne peuvent pas prendre d'AUDC.

Le CHMP a examiné les conclusions de cette étude, ainsi que d'autres données disponibles, notamment des données réelles et des données provenant d'études complémentaires fournies par la société qui commercialise Ocaliva, ainsi que des informations fournies par des professionnels de la santé et des associations de patients. En outre, le CHMP a pris en compte les commentaires d'un groupe d'experts sur les maladies hépatiques, qui ont donné leur avis sur des questions spécifiques posées par le CHMP, ainsi que les avis de personnes ayant une expérience de vie avec la CBP.

Après avoir examiné les éléments de preuve disponibles, le comité a conclu que les bénéfices cliniques d'Ocaliva n'avaient pas été confirmés. En particulier, l'étude 747-302 n'a pas démontré qu'Ocaliva était plus efficace que le placebo (un traitement fictif) en ce qui concerne le nombre de patients dont la maladie s'est aggravée ou qui sont décédés, tant dans l'ensemble de la population qu'au sein d'un groupe de patients atteints de CBP à un stade précoce.

Le comité a également considéré que les données provenant d'études justificatives et de données en conditions d'utilisation réelles n'étaient pas suffisantes pour confirmer les bénéfices d'Ocaliva et ne

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



permettaient pas de contrebalancer les résultats négatifs de l'étude 747-302. Le CHMP a donc conclu que les bénéfices d'Ocaliva ne sont pas supérieurs à ses risques et a recommandé le retrait de son autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne (UE).

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE le 30 août 2024.

Informations à l'intention des patients

- Une étude récente n'a pas permis de confirmer l'efficacité du médicament Ocaliva (acide obéticholique) dans le traitement de la cholangite biliaire primaire (CBP, une maladie auto-immune qui provoque la destruction progressive des petites voies biliaires dans le foie).
- L'étude 747-302 n'a pas démontré qu'Ocaliva était plus efficace que le placebo (un traitement fictif) en ce qui concerne le nombre de patients dont la maladie s'est aggravée ou qui sont décédés, tant dans l'ensemble de la population qu'au sein d'un groupe de patients atteints de CBP à un stade précoce.
- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a donc recommandé qu'Ocaliva soit retiré du marché dans l'Union européenne, car ses bénéfices ne sont plus considérés comme étant supérieurs à ses risques. Toutefois, la société peut toujours fournir le médicament par le biais d'un usage compassionnel ou de programmes destinés à des patients nommément désignés à des patients recevant déjà Ocaliva.
- Si vous prenez Ocaliva, vous devez parler à votre médecin de cette décision et de ce que cela signifie pour vous et pour votre traitement.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- Un examen des données disponibles a permis de conclure que les bénéfices cliniques d'Ocaliva (acide obéticholique), indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primaire, n'ont pas été confirmés.
- En particulier, l'étude 747-302 n'a pas montré de différences entre Ocaliva et le placebo pour le critère d'évaluation composite principal du décès, d'une transplantation hépatique ou d'une décompensation hépatique au sein de la population générale de patients atteints de CBP qui sont soit non réactifs, soit intolérants à l'acide ursodésoxycholique [HR 1,01 (IC 95 %: 0,68, 1,51), valeur p: 0,954].
- L'EMA a donc recommandé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'Ocaliva dans l'Union européenne, car ses bénéfices ne sont plus considérés comme supérieurs à ses risques. Toutefois, l'entreprise peut encore fournir le médicament à des patients existants au moyen d'un usage compassionnel ou de programmes de patients nommément désignés.
- Les professionnels de santé ne doivent pas mettre de nouveaux patients sous Ocaliva en dehors d'un essai clinique. Pour les patients actuellement traités par Ocaliva, les options thérapeutiques disponibles doivent être envisagées.

Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) a été envoyée aux professionnels de santé qui prescrivent, délivrent ou administrent le médicament. La DHPC a également été publiée sur une [page dédiée](#), sur le site web de l'EMA.

Plus d'informations sur le médicament

Ocaliva (acide obéticholique) est utilisé pour traiter les adultes atteints de cholangite biliaire primaire (CBP), une maladie auto-immune dans laquelle les voies biliaires du foie sont progressivement détruites. À la suite des lésions des voies biliaires, la bile s'accumule dans le foie, ce qui endommage les tissus hépatiques. Cela peut entraîner des lésions ainsi qu'une insuffisance hépatique et augmenter le risque de cancer du foie. Ocaliva est utilisé en association avec un autre médicament, l'acide ursodésoxycholique (AUDC), chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à l'AUDC seul, et en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas prendre l'AUDC.

La CBP est rare et Ocaliva a reçu la [désignation de «médicament orphelin»](#) (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 27 juillet 2010.

Une [autorisation de mise sur le marché conditionnelle](#) a été délivrée pour Ocaliva en décembre 2016. L'autorisation conditionnelle est accordée sur la base de données moins détaillées que celles qui sont normalement requises. Elle est accordée pour les médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait en matière de traitement de maladies graves et lorsque les bénéfices de la mise à disposition anticipée de ces médicaments sont supérieurs aux risques associés à leur utilisation, dans l'attente de preuves supplémentaires.

Au moment de l'approbation, l'étude principale a montré qu'Ocaliva réduisait les taux sanguins des substances ALP et bilirubine (marqueurs de lésions hépatiques) chez les patients atteints de CBP, y compris ceux qui ne pouvaient pas être traités par l'AUDC. Les réductions de l'ALP et de la bilirubine ont été considérées comme des indicateurs d'amélioration future de l'état du foie. Toutefois, les bénéfices d'Ocaliva devaient être confirmés dans d'autres études.

Une autorisation de mise sur le marché a donc été délivrée pour le médicament à condition que la société ait fourni des données supplémentaires sur ses bénéfices et sa sécurité provenant de deux études supplémentaires (étude 747-302 et étude 747-401).

De plus amples informations sur le médicament sont disponibles sur le [site web de l'EMA](#).

Informations complémentaires relatives à la procédure

L'examen d'Ocaliva a été initié à la demande de la Commission européenne, au titre de [l'article 20 du règlement \(CE\) n° 726/2004](#).

L'examen a été mené par le comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE le 30 août 2024.

Par son ordonnance du 4 septembre 2024 dans l'affaire T-455/24 R, le président du Tribunal a provisoirement suspendu la décision de la Commission européenne du 30 août 2024, qui avait révoqué l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour Ocaliva.

Par son ordonnance du 26 novembre 2024, le président du Tribunal a annulé sa précédente ordonnance du 4 septembre 2024, ce qui signifie que la révocation par la Commission européenne de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché d'Ocaliva est à présent redevenue effective.