

Annexe
Conclusions scientifiques

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Ocaliva (OCA), il subsistait une incertitude quant à la question de savoir à quel point les modifications de paramètres de laboratoire observées [taux de phosphatases alcalines (PAL) et de bilirubine (BR)] étaient corrélés aux résultats cliniques. La réalisation de l'étude 747-302 (également appelée COBALT) a été imposée afin d'atténuer cette incertitude.

En octobre 2023, le CHMP a considéré que l'étude 747-302 n'avait pas pu démontrer le bénéfice clinique d'Ocaliva sur l'ensemble du spectre des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP). Dans ce contexte, le CHMP a par ailleurs considéré que les mesures d'atténuation des risques proposées par la titulaire de l'AMM, y compris la restriction de l'indication aux patients atteints d'une forme moins grave de la maladie, étaient jugées insuffisantes pour constituer une variation permettant de passer à une AMM complète à l'époque. Le CHMP a estimé que ces résultats, révélant un éventuel manque d'efficacité et une détérioration du profil de sécurité, suscitaient de sérieux doutes quant à la question de savoir si les bénéfices d'Ocaliva étaient toujours supérieurs à ses risques dans le cadre de son indication autorisée.

Le 12 octobre 2023, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé l'avis de l'Agence pour savoir si l'autorisation de mise sur le marché d'Ocaliva devait être maintenue, modifiée, suspendue ou révoquée.

Résumé général de l'évaluation scientifique

La réalisation de l'étude 747-302 et la présentation de ses résultats ont été imposées en tant qu'obligation spécifique (OBS) au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (OBS 1), dans le but de confirmer un rapport bénéfices/risques favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour Ocaliva.

Caractérisée par 67 % d'événements prévus (une part non négligeable), l'étude 747-302 n'a pas su montrer de différences entre les traitements en ce qui concerne le critère principal d'évaluation composite du décès, de la transplantation hépatique ou de la décompensation hépatique pour la population en intention de traiter (ITT) : risque relatif (RR) 1,01 (IC à 95 % : 0,68, 1,51), valeur-p : 0,954. Chez les patients décompensés (actuellement exclus de l'indication autorisée), un déséquilibre numérique en faveur du placebo a été observé [RR 1,22; (IC à 95 % : 0,65, 2,28)], mais non statistiquement significatif. Dans le sous-groupe de patients atteints de CBP compensée, qui relève de l'indication actuellement autorisée, les résultats se sont révélés presque identiques dans les deux groupes de traitement [respectivement 21,3 % et 21,7 % pour l'OCA et le placebo, RR 0,98 (IC à 95 % : 0,58, 1,64)]. Par conséquent, l'étude clinique n'a pas pu démontrer l'efficacité du traitement sous OCA par des résultats pertinents sur l'ensemble du spectre de gravité des patients atteints de CBP.

La titulaire de l'AMM affirme qu'en raison de sa clôture prématurée, notamment en raison de «problèmes de faisabilité», l'étude s'est avérée insuffisante pour pouvoir détecter l'effet du traitement proposé. Toutefois, de l'avis du CHMP, il est très peu probable que l'absence d'effet observée avec près de 70 % du nombre prévu d'événements aurait pu être inversée si l'étude n'avait pas été clôturée prématurément, puisqu'au moins une tendance cohérente des principaux critères d'évaluation cliniques (même non statistiquement significative) aurait été attendue en cas de bénéfice clinique réel, mais qu'aucune tendance n'a été observée.

Les analyses du critère d'évaluation secondaire montrent que seul un total de 21 patients (6,3 %) inclus dans l'étude 747-302 ont répondu au critère d'évaluation principal, tel que défini par l'étude pivot de phase 3 initiale 747-301, avec un taux de PAL < 1,67 x LSN et un taux de bilirubine totale ≤ LSN, ainsi qu'une diminution du taux de PAL ≥ 15 % par rapport à la valeur de référence. Il

convient de noter que le taux de répondeurs (proportion de patients répondant au critère d'évaluation principal) était nettement inférieur à celui rapporté précédemment et que c'était le cas dans les deux groupes de traitement, avec une réduction d'environ 70 % dans chaque groupe par rapport au groupe respectif de l'étude précédente (10,1 % sous OCA contre 2,4 % sous placebo dans l'étude 747-302 contre 34,0 % sous OCA contre 7 % sous placebo dans l'étude 747-301). Aucune différence statistiquement significative n'a été signalée, ce qui renforce l'incertitude quant à l'efficacité réelle d'OCA pour traiter la CBP. On peut considérer que les sujets ayant des valeurs supérieures à l'inclusion sont peu susceptibles d'atteindre des valeurs biochimiques normales (ou presque normales) de PAL/BR, et que des modifications absolues similaires des valeurs de PAL sont attendues (et donc des bénéfices similaires du traitement). Toutefois, la signification réelle des réductions quantitatives observées des valeurs de PAL/BR avec Ocaliva et les modifications des indicateurs de fibrose demeurent incertaines en l'absence de corrélation avec les résultats cliniques.

Des données supplémentaires ont été prises en considération, notamment issues de quatre études de preuves en situation réelle et de l'extension de sécurité à long terme (LTSE) de l'essai pivot de phase 3 qui avaient appuyé la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (étude 747-301). Lors de ces études, des taux de risque en faveur de l'OCA ont été observés, bien que caractérisés par des intervalles de confiance importants. Cependant, la divergence entre les données réelles et les résultats observés lors de l'essai contrôlé est considérée comme étant due à l'absence de comparaison randomisée avec un risque très élevé de confusion résiduelle dans l'équilibre de référence et au cours du suivi. Par conséquent, dans l'ensemble, les résultats présentés des études/analyses de contrôle externe (CE) précitées, fondés sur des données réelles, ne sont pas considérés comme des preuves suffisamment fiables pour surmonter les résultats négatifs d'un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo. Par conséquent, ces autres études et les données probantes réelles disponibles ne sont considérées que comme complémentaires et exploratoires, mais ne sont pas suffisantes pour démontrer l'efficacité clinique d'Ocaliva.

En résumé, il a été démontré que le traitement par OCA permettait de réduire les taux de PAL (et de bilirubine), bien que cet effet soit d'ampleur modeste et que sa pertinence clinique reste à démontrer, en particulier compte tenu du fait que les résultats de l'essai clinique de confirmation n'ont pas pu prouver l'efficacité du traitement par OCA.

Cette conclusion est partagée par le groupe d'experts ad hoc réuni dans le cadre de la procédure en cours. Les experts ont estimé que la pertinence clinique (en termes d'amélioration histologique ou de résultat clinique) des modifications biochimiques induites par Ocaliva restait à démontrer et, par conséquent, que des données supplémentaires sur les résultats cliniques seraient nécessaires pour déterminer l'effet clinique d'Ocaliva et sa corrélation avec les modifications biochimiques.

Du point de vue de la sécurité et parallèlement aux données évaluées pour l'AMM et au profil de sécurité connu d'Ocaliva, l'étude 747-302 a mis en évidence des taux d'incidence élevés pour tous types d'événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) de manière comparable, qu'il s'agisse du traitement par OCA ou du placebo. Les patients sous OCA ont affiché une incidence plus élevée d'EIAT, d'EIAT graves, d'EIAT entraînant l'arrêt du traitement et d'EIAT entraînant la mort, tant dans la population générale de sécurité que dans le sous-groupe de patients atteints de maladie hépatique compensée. En outre, les taux plus élevés de survenue de certains effets indésirables d'intérêt particulier (EIIP) pertinents observés chez les patients traités par OCA, tels que les événements cardiovasculaires [y compris les événements cardiaques indésirables majeurs (ECIM) évalués], les événements rénaux [y compris les lésions rénales aiguës (LRA)], les lésions hépatiques induites par le médicament (DILI) et les événements de gastropathie hypertensive portale, de greffes de foie et de décès, tant dans la population globale de sécurité que dans le sous-groupe de patients atteints d'une maladie compensée, restent préoccupants. Des analyses supplémentaires basées sur l'âge (< 65 et ≥ 65) ont révélé un profil de tolérance et de sécurité plus défavorable dans le sous-groupe de la population âgée.

Conformément aux conclusions précédentes, un effet négatif sur le prurit, un symptôme clé de la CBP, a été mis en évidence. Il s'agissait de l'EIAT le plus fréquemment signalé, avec une incidence plus élevée dans le groupe sous OCA (78,6 %) que dans le groupe sous placebo (51,2 %). Des chiffres similaires ont été observés dans le sous-groupe de patients compensés (79 % chez les patients sous Ocaliva contre 51 % chez les patients sous placebo).

Dans l'ensemble, les risques identifiés au sein de la population atteinte de CBP, pour laquelle Ocaliva est indiqué, ont été confirmés dans le sous-groupe restreint de patients atteints de CBP par ailleurs asymptomatique ou à un stade précoce. Le profil de sécurité d'Ocaliva ne serait considéré comme acceptable qu'en présence d'un bénéfice clinique modificateur de la maladie démontré sans équivoque. Étant donné que l'étude a échoué et que les cohortes en situation réelle ont révélé un risque accru d'événements hépatiques indésirables chez les patients sous Ocaliva présentant une cirrhose, une hypertension portale et une augmentation du taux de bilirubine (De Vincentis, 2022¹), la titulaire de l'AMM a proposé de limiter les résultats de l'étude à une sous-population restreinte à des patients atteints de CBP à un stade précoce (c'est-à-dire à l'exclusion des patients présentant des signes cliniques d'hypertension portale et en interrompant le traitement si la bilirubine totale atteignait plus de 1,5 mg/jour) pour laquelle ils affirmaient que le rapport bénéfices/risques serait positif. Suivant cette règle d'interruption, le résumé des caractéristiques du produit aurait conseillé aux médecins traitants de rechercher des preuves cliniques d'hypertension portale et d'arrêter définitivement le traitement en cas de détection de tels signes.

Bien que la réduction connue du taux de PAL et d'autres biomarqueurs ait également été observée dans cette sous-population, l'analyse d'efficacité post-hoc de la population restreinte précitée n'a pas pu confirmer une différence statistiquement significative en termes de décès, de transplantation hépatique ou de décompensation hépatique par rapport au groupe placebo (RR=0,62, IC: 0,25, 1,55), ce qui a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc, qui a affirmé que l'essai de confirmation 747-302 avait été incapable de confirmer l'efficacité d'Ocaliva sur la base des mesures des résultats cliniques, dans aucun sous-groupe de la population de patients participante.

En outre, des données de sécurité comparatives dans les sous-groupes restreints de patients atteints de CBP sans cirrhose ou avec cirrhose compensée et sans preuve clinique d'hypertension portale ou d'un événement de décompensation préalable ont été présentées à l'appui de cette proposition. Si, dans l'ensemble, le nombre d'EI était faible dans ces sous-groupes en raison de la taille réduite de l'échantillon (n = 68 OCA contre n = 61 placebo), des fréquences plus élevées d'EI ont été observées chez les patients traités par OCA par rapport au placebo, à l'instar de ce qui a été observé dans la population correspondant à l'indication actuellement autorisée. En outre, une augmentation des événements cardiovasculaires (y compris des ECIM), des DILI hépatiques, des événements rénaux, des événements de décès par transplantation ainsi qu'une faible tolérance au traitement ont été confirmées, tant dans la population globale de l'étude que dans le sous-groupe restreint des patients de stade précoce, ce qui reflète les résultats antérieurs de l'AMM. En outre, étant donné qu'il s'agissait d'une analyse fondée sur les données comprenant un sous-groupe limité de sujets de CBP à un stade précoce de l'étude 747-302, l'interprétation des résultats rapportés est compromise.

Une autre règle d'interruption de traitement a été proposée par la titulaire de l'AMM au cours de la procédure, à adopter pour qu'Ocaliva soit définitivement arrêté si, après 12 mois de traitement, les niveaux de PAL n'avaient pas pu descendre à des seuils prédéfinis. Cette règle d'interruption n'a pas été acceptée, puisque le CHMP a estimé que, sur la base des données disponibles, les PAL n'étaient pas un biomarqueur validé pour l'efficacité des résultats cliniques relatifs à Ocaliva. Dans l'ensemble, sur la base de ce qui précède, la restriction à cette population de patients, ainsi que les règles d'interruption

¹ De Vincentis A., Terracciano F., D'Amato D., Invernizzi P., Morgando A., Vanni E. «Real-world data on long-term effectiveness and safety of obeticholic acid for primary biliary cholangitis: first release from the Italian recapitulate study» (affiche). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

de traitement basées sur les taux de bilirubine ou de PAL, n'ont pas été acceptées par le CHMP comme garantes d'un rapport bénéfices/risques positif. De manière critique, comme indiqué ci-dessus, l'étude 747-302 n'a pas su démontrer l'efficacité du traitement par Ocaliva par des résultats cliniques pertinents pour l'ensemble du spectre des patients atteints de CBP.

En outre, l'indication restreinte proposée a été considérée comme inacceptable pour les raisons suivantes:

- 1) aucun bénéfice clinique clair n'a été démontré dans le sous-groupe de patients à un stade précoce de la maladie;
- 2) des risques de sécurité étaient déjà évidents dans cette sous-population;
- 3) débuter le traitement par Ocaliva chez ces patients reviendrait à exposer ce sous-groupe «moins affecté» au profil de sécurité connu d'Ocaliva, pour une durée plus longue, mais avec une efficacité incertaine. Les préoccupations concernant la sécurité d'Ocaliva ont également été approuvées par les membres du groupe d'experts ad hoc, qui s'inquiétaient de l'absence de données adéquates pour définir une population de patients susceptible de mieux tolérer Ocaliva.

Les experts ont également estimé que les données probantes réelles n'étaient pas suffisamment garantes d'un profil de sécurité acceptable compte tenu des faiblesses connues des données réelles, telles que le biais de sélection et d'information.

Par ailleurs, compte tenu de la longue histoire naturelle de la maladie nécessitant un traitement à long terme, de l'absence de preuves adéquates à l'appui du bénéfice clinique d'Ocaliva et des risques de sécurité non négligeables, l'exposition de patients atteints de CBP à un stade précoce n'est pas acceptable.

En conclusion, dans le contexte de l'étude de confirmation n° 747-302 non couronnée de succès, la totalité des données disponibles issues d'essais cliniques et de données réelles ne confirment pas le bénéfice clinique d'Ocaliva pour son indication autorisée, ni dans la population cible proposée limitée au sous-groupe de patients ne présentant pas de preuves cliniques d'hypertension portale ni dans celle présentant un taux de bilirubine plus faible ou une réduction limitée du taux de PAL après 12 mois de traitement. Par conséquent, compte tenu de la totalité des données disponibles, y compris des essais cliniques et des données réelles, ainsi que de l'avis des représentants de patients, des opinions exprimées par un groupe d'experts indépendants lors d'une réunion ad hoc et des interventions écrites reçues de tiers, le CHMP a conclu que l'efficacité d'Ocaliva n'était pas établie et que, par conséquent, le rapport bénéfices/risques d'Ocaliva était négatif.

Bien que la titulaire de l'AMM comprenne qu'une étude basée sur un cadre d'émulation d'essais ciblés visant à fournir des données supplémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'Ocaliva pourrait être réalisée à l'avenir, cela n'a aucune incidence sur la conclusion fondée sur les données actuellement disponibles.

Afin de pouvoir continuer à mettre Ocaliva à la disposition des patients actuellement sous traitement et qui semblent, de l'avis du médecin traitant, tirer des bénéfices du traitement à l'acide obéticholique, la titulaire de l'AMM a proposé que l'autorisation de mise sur le marché soit maintenue temporairement avec des modifications des informations sur le produit pour refléter le fait que le traitement est réservé à ce groupe de patients. Cette option n'est toutefois pas envisageable compte tenu de la conclusion claire selon laquelle le rapport bénéfices/risques est négatif. Le CHMP a noté que lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est révoquée, il existe des dispositions *lex specialis* dans la législation de l'Union européenne (article 117, paragraphe 3, de la directive 2011/83/CE) concernant la possibilité de continuer à délivrer un médicament après le retrait de son autorisation de mise sur le marché, si les autorités nationales compétentes jugent cette option appropriée.

Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a examiné la procédure engagée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Ocaliva.
- Le CHMP a examiné les résultats de l'étude 747-302 (COBALT), une obligation spécifique (OBS # 1) conformément à l'article 14, point a), du règlement (CE) n° 726/2004, menée dans le but de confirmer un rapport bénéfices/risques favorable pour l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'Ocaliva.
- Le CHMP a également pris en considération toutes les données disponibles, y compris les réponses soumises par la titulaire de l'AMM par écrit et lors d'une explication orale, les avis des représentants des patients, les opinions exprimées par un groupe d'experts indépendants lors d'une réunion ad hoc et les interventions écrites reçues de tiers.
- Le CHMP a noté que, lors de l'étude 747-302, aucun bénéfice clinique du traitement par Ocaliva n'avait été observé, quel que soit le stade de la maladie.
- Le CHMP a considéré que, dans le contexte de l'étude de confirmation 747-302 ayant échoué, la totalité des données disponibles provenant d'essais cliniques randomisés et de données réelles ne confirmaient pas le bénéfice clinique d'Ocaliva pour son indication autorisée, ni dans la population cible proposée limitée au sous-groupe de patients ne présentant aucune preuve clinique d'hypertension portale, ni dans la population présentant un taux de bilirubine plus faible ou une réduction limitée du taux de PAL après 12 mois de traitement.
- En conséquence, le comité a conclu que l'efficacité d'Ocaliva n'était pas établie et que, par conséquent, son rapport bénéfices/risques n'était pas favorable.

Par conséquent, le CHMP est d'avis que la ou les autorisations de mise sur le marché pour Ocaliva doivent être retirées.