

Приложение
Научни заключения

Научни заключения

Към момента на издаване на разрешението за употреба на Ocaliva (OCA) все още е налице несигурност по отношение на степента, в която наблюдаваните промени в лабораторните параметри (нива на алкалната фосфатаза (ALP) и билирубина (BR)), са свързани с клиничните резултати. Провеждането на проучване 747-302 (наричано също COBALT) е наложено, за да се намали тази несигурност.

През октомври 2023 г. CHMP приема, че проучване 747—302 не е успяло да докаже клиничната полза от Ocaliva в спектъра на пациентите с първичен билиарен холангит (PBC). В тази връзка CHMP счита освен това, че мерките за свеждане до минимум на риска, предложени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), включително ограничаването на показанието за пациенти с по-лека форма на заболяването, се считат за недостатъчни, за да бъде извършена промяна за преминаване към пълно разрешение за употреба по това време. CHMP счита, че тези резултати, показващи потенциална липса на ефикасност и влошен профил на безопасност, пораждат сериозни опасения дали ползата от Ocaliva все още превишава рисковете при разрешеното показание.

На 12 октомври 2023 г. в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия иска становище от Агенцията относно това дали разрешението за употреба на Ocaliva следва да бъде запазено, изменено, спряно или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

Провеждането и подаването на резултатите от проучване 747-302 са наложени като специфично задължение (SOB) към момента на издаване на разрешението за употреба под условие (SOB 1) с цел да се потвърди благоприятно съотношение полза/риск за разрешението за употреба под условие за Ocaliva.

При 67 % от планираните събития (немалка част) проучване 747-302 не показва никакви разлики между леченията по отношение на комбинираната първична крайна точка за летален изход, чернодробна трансплантация или чернодробна декомпенсация в популацията с намерение за лечение (ITT): Коефициент на опасност (HR) 1,01 (95 % CI: 0,68, 1,51), р-стойност: 0,954. За пациенти с декомпенсация (понастоящем изключени от разрешеното показание) се наблюдава числен дисбаланс в полза на плацебо (HR 1,22; [95 % CI: 0,65, 2,28]), макар и той да не е статистически значим. В подгрупата пациенти с компенсиран PBC, който попада в рамките на понастоящем разрешеното показание, резултатите са почти идентични и в двете терапевтични рамена (съответно 21,3 % спрямо 21,7 % OCA и плацебо, HR 0,98 [95 % CI: 0,58, 1,64]). Поради това проучването не успява да докаже никаква ефикасност на лечението с OCA според съответните клинични резултати и в целия диапазон на пациентите със сериозна форма на PBC.

ПРУ твърди, че поради преждевременното прекратяване на проучването, а именно поради „проблеми, свързани с осъществимостта“, проучването не разполага с достатъчно капацитет, за да се установи предложеният ефект от лечението. Въпреки това, според становището на CHMP е малко вероятно наблюдаваната липса на ефект при почти 70 % от планирания брой събития да е можела да се промени, ако проучването не е било преждевременно прекратено, тъй като в случай на реална клинична полза щеше да се очаква поне една последователна тенденция в основните клинични крайни точки (дори и да не е статистически значима). Такава тенденция обаче не се наблюдава.

Вторичните анализи на крайните точки показват, че едва при общо 21 (6,3 %) пациенти, включени в проучване 747—302, е постигната първичната крайна точка, както е дефинирана в първоначалното основно проучване от фаза 3 747—301 при ALP — 1.67x ULN и общ билирубин $\leq$ ULN и понижение на ALP спрямо изходното ниво с ≥ 15 %. Отбелязва се, че процентът на

респондерите (дял на пациентите, при които е постигната първичната крайна точка), е значително по-малък в сравнение с по-рано съобщения, което е валидно и за двете терапевтични рамена, като намалението е с около 70 % при всяко рамо в сравнение със съответното рамо на предходното проучване (OCA 10,1% спрямо 2,4 % плацебо в проучване 747-302 в сравнение с OCA 34,0% спрямо 7% плацебо в проучване 747-301). Не са докладвани статистически значими разлики, което добавя още повече неопределеност относно действителната ефикасност на OCA при лечението на PBC. Може да се приеме, че е малко вероятно пациенти с по-високи стойности на изходно ниво да достигнат нормални (или почти нормални) биохимични стойности на ALP/BR и че се очакват сходни абсолютни промени в стойностите на ALP (и следователно подобни ползи от лечението), но действителното значение на наблюдаваното количествено намаление на стойностите на ALP/BR при Ocaliva и промените в показателите за фиброза остават несигурни в отсъствието на корелация с клиничните резултати.

Разгледани са допълнителни данни, включително реални данни от четири проучвания, и данни от продължението за установяване на дългосрочна безопасност (LTSE) на основното изпитване от фаза 3, което е в подкрепа на заявлението за разрешение за употреба (проучване 747—301). В тези проучвания са наблюдавани нива на опасност, които са в полза на OCA, макар и с широки доверителни интервали. Въпреки това се счита, че отклонението на реалните данни от резултатите, наблюдавани в контролираното изпитване, се дължи на липсата на рандомизирано сравнение с много висок риск от остатъчно объркване на базово ниво и по време на проследяването. Поради това като цяло резултатите, представени от горепосочените проучвания/анализи за външен контрол, основани на реални данни, не се считат за надеждни доказателства, достатъчни за преодоляване на отрицателните резултати от двойно сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване. Ето защо тези други проучвания и наличните реални данни се считат само за допълващи и проучвателни, но не са достатъчни за доказване на клиничната ефикасност на Ocaliva.

В резюме лечението с OCA е показало, че намалява нивата на ALP (и билирубин), въпреки че този ефект е с малък мащаб и клиничното му значение остава да бъде доказано, по-специално като се има предвид, че потвърдителното изпитване не е успяло да докаже ефикасността на лечението с OCA в клиничните резултати.

Това заключение се споделя от AHEG, свикана по време на текущата процедура. Експертите считат, че клиничната значимост (по отношение на хистологично подобрение или клиничен резултат) на биохимичните промени, предизвикани от Ocaliva, остава да бъде доказана и следователно ще са необходими допълнителни данни за клиничните резултати, за да се определи клиничният ефект на Ocaliva и неговата корелация с биохимичните промени.

От гледна точка на безопасността проучване 747-302, подобно на данните, оценени за заявлението за разрешение за употреба, и познатия профил на безопасност на Ocaliva, показва висок процент на всички видове настъпващи по време на лечението нежелани събития (TEAE) при сравнение на лечението с OCA и рамото с плацебо. Пациентите, лекувани с OCA, показват по-висок процент TEAE, тежки TEAE, TEAE, водещи до прекратяване, и TEAE, водещи до смърт както в общата популация за оценка на безопасността, така и в подгрупата на пациентите с компенсирано чернодробно заболяване. В допълнение, по-високите проценти, наблюдавани при пациентите, лекувани с OCA, на някои значими нежелани събития от специален интерес (AESI), например сърдечносъдови събития (включително установени сериозни нежелани сърдечни събития (MACE)), бъбречни събития (включително остро бъбречно увреждане (AKI)), чернодробно увреждане, предизвикано от лекарства (DILI), и портална хипертония, свързана с гастропатични събития, чернодробна трансплантация и събития с летален изход — както в общата популация за оценка на безопасността, така и в подгрупата на пациентите с компенсирано заболяване, продължават да бъдат повод за безпокойство. Допълнителни анализи, базирани на възрастта

(<65 и ≥65), показват по-лоша поносимост и профил на безопасност при подгрупата от популацията в старческа възраст. В съответствие с предишните констатации е показан отрицателен ефект върху пруритуса, ключов симптом на PBC. Това е най-често съобщаваното TEAE с по-висока честота в групата, лекувана с OCA (78,6 %), отколкото в групата на плацебо (51,2 %). Подобни стойности са наблюдавани при компенсирания подгрупа на пациентите (79 % Ocaliva спрямо 51 % плацебо).

Като цяло установените рискове в популацията с PBC, за които е показан Ocaliva, са потвърдени в ограничената, иначе асимптоматична, подгрупа или подгрупата с PBC в ранна фаза. Профилът на безопасност на Ocaliva ще се счита за приемлив само при недвусмислено доказано заболяване, променящо клиничната полза. Тъй като проучването е неуспешно, а реалните данни от кохорти показват повишен риск от чернодробни нежелани събития при лекувани с Ocaliva пациенти с цироза, портална хипертония и повишен билирубин (De Ventis, 2022¹) ПРУ предлага резултатите от проучването да се стеснят допълнително до субпопулация, ограничена до PBC в ранен стадий (т.е. изключване на пациенти, при които има клинични доказателства за портална хипертония и прекъсване на лечението, ако общият билирубин се повиши над 1,5 mg/d), в който те твърдят, че съотношението полза/риск ще бъде положително. Ако това правило за спиране на лечението беше спазено, кратката характеристика на продукта щеше да съдържа указание за лекуващите лекари да търсят клинични доказателства за портална хипертония и окончателно да спрат лечението, ако такива бъдат открити.

Въпреки че и в тази субпопулация е наблюдавано известното намаляване на ALP и други биомаркери, последващият анализ на ефикасността с използване на посочената по-горе ограничена популация не може да потвърди статистически значима разлика по отношение на смърт, чернодробна трансплантация или чернодробна декомпенсация в сравнение с групата на плацебо (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), което също е подкрепено от експертите на AHEG, които заявяват, че потвърдителното изпитване 747-302 не е потвърдило ефикасността на Ocaliva въз основа на мерките за клиничните резултати в която и да е подгрупа от включената популация пациенти.

В подкрепа на това предложение са представени и сравнителни данни за безопасност в ограничените подгрупи пациенти с PBC без цироза или с компенсирана цироза без клинични доказателства за портална хипертония или предходен случай на декомпенсация. Въпреки че броят на нежеланите събития като цяло е нисък в тези подгрупи поради намаления размер на извадката (n=68 OCA спрямо n=61 плацебо), при пациентите, лекувани с OCA, се наблюдава по-висока честота на събитията в сравнение с плацебо, подобно на наблюдаваното в популацията, съответстваща на разрешеното показание към настоящия момент. Освен това е потвърдено увеличение на сърдечносъдовите събития (включително MACE), чернодробни DILI, бъбречни събития, смърт при трансплантация и лоша поносимост към лечението както в общата популация на проучването, така и в ограничената подгрупа в ранния стадий, отразявайки по-ранните резултати от заявлението за разрешение за употреба. Освен това, тълкуването на съобщените резултати е затруднено, тъй като това е анализ, основан на данни, който включва ограничена подгрупа от участници с PBC в ранен стадий от проучване 747-302.

ПРУ предложи и алтернативно правило за спиране по време на процедурата, което да се добави към Ocaliva, за да може той да бъде окончателно преустановен, ако след 12-месечно лечение не е показано намаляване на ALP до предварително определени нива. Това правило за спиране не е прието, тъй като CHMP счита, че въз основа на наличните данни ALP не е валидиран биомаркер за ефикасност по отношение на клиничния резултат за Ocaliva. Като цяло, въз основа на изложеното по-горе, ограничението за тази популация пациенти, заедно с правилата за спиране на лечението

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

въз основа на нивата на билирубин или ALP, не са приети от CHMP в подкрепа на положително съотношение полза/риск. От решаващо значение, както е посочено по-горе, е, че проучване 747—302 не успява да демонстрира ефикасност на лечението с Ocaliva при съответните клинични резултати и през целия спектър на пациентите с PBC.

Освен това предложеното ограничено показание се счита за неприемливо поради следните причини:

- 1) не е показана ясна клинична полза в подгрупата на пациентите в ранен стадий на заболяването;
- 2) рисковете за безопасността вече са били очевидни при тази субпопулация;
- 3) започването на лечение с Ocaliva при тези пациенти ще доведе до излагане на тази „по-слабо засегната“ подгрупа на известния профил на безопасност на Ocaliva за по-дълъг период от време, но с несигурна ефективност. Опасенията по отношение на безопасността на Ocaliva бяха подкрепени и от експертите на AHEG, които изразиха загриженост относно липсата на подходящи данни за определяне на популация пациенти, които вероятно ще понесат по-добре Ocaliva.

Експертите също така считат, че RWE не предоставя достатъчна увереност за приемлив профил на безопасност, като се имат предвид известните слабости на реалните данни, например подбора и докладването на отклонения.

В допълнение, като се има предвид дългата естествена анамнеза на заболяването, изискващо дългосрочно лечение, липсата на подходящи доказателства в подкрепа на клиничната полза от Ocaliva и немалкия риск за безопасността, на който са изложени пациентите с по-ранен стадий на PBC, не са приемливи.

В заключение, в контекста на неуспешното потвърдително проучване 747—302, съвкупността от налични данни от клинични изпитвания и реалните данни не потвърждава клиничната полза от Ocaliva нито при неговото разрешено показание, нито в предложената целева популация, ограничена до подгрупата на пациентите без клинични доказателства за портална хипертония или с по-нисък билирубин или с ограничено намаляване на ALP след 12 месеца лечение. Следователно, като взема предвид съвкупността от наличните данни, включително клиничните изпитвания и реалните данни, както и становищата на представителите на пациентите, също и становищата, изразени от група независими експерти на ad hoc среща, и писмените становища, получени от трети страни, CHMP заключава, че ефикасността на Ocaliva не е установена и следователно съотношението полза/риск за Ocaliva е отрицателно.

Въпреки че ПРУ разбира, че в бъдеще може да се извърши проучване, използващо рамка за целево пробно възпроизвеждане, целящо да предостави допълнителни данни за ефикасността и безопасността на Ocaliva, това няма отношение към заключението въз основа на наличните към момента данни.

За да се гарантира, че Ocaliva продължава да се доставя на пациенти, които понастоящем са подложени на лечение и които по мнението на лекуващия лекар изглежда, че се повлияват положително от лечение с обетихолева киселина, ПРУ предлага разрешението за употреба да бъде временно запазено с изменения в продуктовата информация, в които да се отрази, че лечението ще бъде запазено за тази група пациенти. Това обаче не е възможен вариант с оглед на ясното заключение, че съотношението полза/риск е отрицателно. CHMP отбелязва, че в случаите, когато разрешението за употреба на лекарствен продукт е отменено, в законодателството на Европейския съюз има разпоредби *lex specialis* (член 117, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО) относно възможността да се позволи продължаване на предлагането след отмяната на разрешението за употреба, ако това се счита за целесъобразно от националните компетентни органи.

Становище на CHMP

Като се има предвид, че

- CHMP разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Ocaliva.
- CHMP преразгледа резултатите от проучване 747-302 (COBALT) — специфично задължение (SOB#1) съгласно член 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004, проведено с цел потвърждаване на благоприятно съотношение полза/риск за разрешението за употреба под условие за Ocaliva.
- CHMP също така взе предвид всички налични данни, включително отговорите, подадени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) в писмен вид и по време на устно обяснение, мненията на представителите на пациентите, както и мненията, изразени от група независими експерти на ad hoc среща, също и писмените становища, получени от трети страни.
- CHMP отбелязва, че в проучване 747-302 не се наблюдава клинична полза от лечението с Ocaliva, независимо от етапа на заболяването.
- CHMP счита, че в контекста на неуспешното потвърдително проучване 747—302 всички налични данни от рандомизирани клинични изпитвания и реалните данни не потвърждават клиничната полза от Ocaliva в разрешеното му показание, нито в предложената целева популация, ограничена до подгрупата на пациентите без клинични доказателства за портална хипертония или с по-нисък билирубин или с ограничено намаляване на ALP след 12 месеца лечение.
- Вследствие на това Комитетът заключи, че ефикасността на Ocaliva не е установена и следователно съотношението полза/риск на Ocaliva не е благоприятно.

Поради това становището на CHMP е, че разрешението(ята) за употреба на Ocaliva трябва да бъде(ат) отменено(и).