

Příloha
Vědecké závěry

Přípavek již není registrován

Vědecké závěry

V době registrace přípravku Ocaliva přetrvávala nejistota, do jaké míry pozorované změny laboratorních parametrů (hladiny alkalické fosfatázy a bilirubinu) korelují s klinickými výsledky. Za účelem odstranění této nejistoty bylo uloženo provedení studie 747-302 (zvané též studie COBALT).

V říjnu 2023 výbor CHMP dospěl k závěru, že studie 747-302 neprokázala klinický přínos přípravku Ocaliva v rámci celého spektra pacientů s primární biliární cholangitidou. V této souvislosti výbor CHMP dále uvedl, že činnost zaměřená na minimalizaci rizik navržená držitelem rozhodnutí o registraci, včetně omezení indikace na pacienty s méně závažným onemocněním, nebyla v rámci změny na běžnou registraci v té době dostatečná. Výbor CHMP se domníval, že tyto výsledky, které svědčí o možné nedostatečné účinnosti a zhoršeném bezpečnostním profilu, vyvolávají vážné obavy ohledně toho, zda ve schválené indikaci přínosy přípravku Ocaliva stále převyšují jeho rizika.

Dne 12. října 2023 v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 požádala Evropská komise agenturu o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci přípravku Ocaliva má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Provedení studie 747-302 a předložení jejích výsledků bylo v době udělení podmíněné registrace uloženo jako zvláštní povinnost (zvláštní povinnost č. 1) s cílem potvrdit příznivý poměr přínosů a rizik pro podmíněnou registraci přípravku Ocaliva.

Studie 747-302 se 67 % plánovaných příhod (což je nezanedbatelná část) neprokázala u populace s léčebným záměrem (ITT, Intention to Treat) žádné rozdíly mezi léčbou pro primární složený cílový parametr – úmrtí, transplantaci jater nebo jaterní dekompenzací: poměr rizik (HR) 1,01; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,68; 1,51; hodnota p: 0,954. U dekompenzovaných pacientů (kteří jsou v současné době vyloučeni ze schválené indikace) byla pozorována numerická převaha ve prospěch placeba (HR 1,22; (95% CI: 0,65, 2,28)), třebaže statisticky nevýznamná. V podskupině pacientů s kompenzovanou primární biliární cholangitidou, která spadá do aktuálně schválené indikace, byly výsledky v obou léčebných ramenech téměř shodné (21,3 % při léčbě přípravkem Ocaliva oproti 21,7 % při podávání placeba, HR 0,98 (95% CI: 0,58; 1,64)). Studie tedy v relevantních klinických výsledcích a napříč spektrem závažnosti u pacientů s primární biliární cholangitidou neprokázala žádnou účinnost léčby přípravkem Ocaliva.

Držitel rozhodnutí o registraci tvrdí, že vzhledem k předčasnému ukončení studie, konkrétně kvůli „problémům s proveditelností“, byla studie poddimenzovaná, a neumožňovala tudíž zjištění navrhovaného účinku léčby. Podle názoru výboru CHMP je však vzhledem k téměř 70 % plánovaného počtu příhod velmi nepravděpodobné, že by v případě, že by studie nebyla předčasně ukončena, nebyl pozorován zjištěný nedostatečný účinek léčby, protože v případě skutečného klinického přínosu by se dal očekávat alespoň setrvalý trend u hlavních klinických cílových parametrů (třebaže statisticky nevýznamný). Žádný takový trend však pozorován nebyl.

Z analýzy sekundárních cílových parametrů vyplývá, že pouze 21 pacientů (6,3 %) zařazených do studie 747-302 splnilo primární cílový parametr definovaný v úvodní pivotní studii fáze 3 (studii 747-301), tj. vykazovalo hladinu alkalické fosfatázy nižší než 1,67násobek horní hranice normy (ULN) a hodnotu celkového bilirubinu rovné hodnotě ULN nebo nižší a snížení hladiny alkalické fosfatázy oproti výchozí hodnotě o 15 % nebo více. Je třeba uvést, že podíl pacientů reagujících na léčbu (pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru) byl oproti podílům takových pacientů uváděným v předchozí studii podstatně nižší, a to v obou léčebných ramenech. V každém rameni došlo ke snížení přibližně o 70 % ve srovnání s příslušným ramenem v předchozí studii (10,1 % u pacientů léčených přípravkem Ocaliva oproti 2,4 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, ve studii 747-302 ve srovnání s 34,0 % u pacientů léčených přípravkem Ocaliva oproti 7 % u pacientů, kterým bylo

podáváno placebo, ve studii 747-301). Nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly, což vytváří ještě větší nejistotu ohledně skutečné účinnosti přípravku Ocaliva při léčbě primární biliární cholangitidy. Lze se domnívat, že osoby s vyššími výchozími hodnotami pravděpodobně nedosáhnou normálních (nebo téměř normálních) biochemických hodnot alkalické fosfatázy / bilirubinu, a očekávají se podobné absolutní změny hodnot alkalické fosfatázy (a tedy podobný přínos léčby). Skutečný význam pozorovaného kvantitativního snížení hodnot alkalické fosfatázy / bilirubinu při léčbě přípravkem Ocaliva a změn ukazatelů fibrózy však zůstává nejistý, protože chybí korelace s klinickými výsledky.

Byly zváženy další údaje, včetně údajů ze čtyř studií důkazů z praxe a z dlouhodobého rozšíření hodnocení bezpečnosti v rámci pilotní studie fáze 3, které podpořilo žádost o registraci (studie 747-301). V těchto studiích byly pozorovány míry rizika ve prospěch přípravku Ocaliva, i když s širokými intervaly spolehlivosti. Odlišnost mezi údaji z praxe a výsledky zjištěnými v kontrolované studii je však považována za důsledek neexistence randomizovaného srovnání s velmi vysokým rizikem reziduálního zkreslení v bilanci výchozích hodnot a během sledování. Výsledky vyplývající z výše uvedených externích kontrolních studií/analýz založených na údajích z praxe se proto celkově nepovažují za spolehlivé důkazy, které by byly dostatečné ke zvrácení nepříznivých výsledků dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie. Proto jsou tyto další studie a dostupné důkazy z praxe považovány pouze za doplňující a informativní, nikoli však za dostačující k prokázání klinické účinnosti přípravku Ocaliva.

Souhrnně lze říci, že při léčbě přípravkem Ocaliva bylo prokázáno snížení hladin alkalické fosfatázy (a bilirubinu), ačkoli tento účinek je jen malého rozsahu a jeho klinická významnost nebyla dosud prokázána, zejména s ohledem na to, že konfirmační studie neprokázala v klinických výsledcích účinnost léčby přípravkem Ocaliva.

Tento závěr sdílí i skupina odborníků *ad hoc*, která byla svolána během tohoto postupu. Odborníci dospěli k závěru, že klinický význam (ve smyslu histologického zlepšení nebo klinických výsledků) biochemických změn vyvolaných přípravkem Ocaliva nebyl dosud prokázán, a proto je třeba získat další údaje o klinických výsledcích, aby bylo možné určit klinický účinek přípravku Ocaliva a jeho souvislost s biochemickými změnami.

Z hlediska bezpečnosti vykazuje studie 747-302, podobně jako údaje hodnocené v souvislosti s žádostí o registraci a známým bezpečnostním profilem přípravku Ocaliva, vysokou incidenci všech typů TEAE (treatment-emergent adverse events, nežádoucích účinků, které se objevily během léčby), a to srovnatelně v rameni léčeném přípravkem Ocaliva i v rameni, kterému bylo podáváno placebo. U pacientů léčených přípravkem Ocaliva byl zaznamenán vyšší výskyt TEAE, závažných TEAE, TEAE vedoucích k ukončení léčby a TEAE vedoucích k úmrtí, a to jak v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti, tak v podskupině pacientů s kompenzovaným onemocněním jater. Kromě toho je u pacientů léčených přípravkem Ocaliva znepokojující také vyšší výskyt některých relevantních AESI (adverse events of special interest, nežádoucích účinků zvláštního významu), jako jsou kardiovaskulární příhody (včetně posouzených MACE (major adverse cardiac events, závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod)), renálních příhod (včetně akutního poškození ledvin), poškození jater způsobené léky a gastropatie způsobená portální hypertenzí, transplantace jater a posouzené příhody spojené s úmrtím, a to jak v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti, tak u podskupiny pacientů s kompenzovaným onemocněním. Další analýzy založené na věku (do 65 let a 65 let a více) svědčí o horší snášenlivosti a horším bezpečnostním profilu u podskupiny starší populace. V souladu s předchozími zjištěními byl prokázán nepříznivý účinek na pruritus, což je jeden z klíčových příznaků primární biliární cholangitidy. Jednalo se o nejčastěji hlášený TEAE, jehož výskyt byl ve skupině pacientů léčených přípravkem Ocaliva vyšší (78,6 %) než ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo (51,2 %). Podobné hodnoty byly pozorovány i u podskupiny pacientů

s kompenzovaným onemocněním jater (79 % u pacientů léčených přípravkem Ocaliva oproti 51 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo).

Celkově byla zjištěna rizika v populaci pacientů s primární biliární cholangitidou, pro kterou je přípravek Ocaliva indikován, potvrzena v omezené podskupině pacientů s primární biliární cholangitidou, která je jinak asymptomatická nebo která je v raném stadiu. Bezpečnostní profil přípravku Ocaliva by byl považován za přijatelný pouze v případě jednoznačně prokazaného klinického přínosu modifikujícího onemocnění. Vzhledem k tomu, že studie byla neúspěšná a údaje z kohort z praxe prokázaly zvýšené riziko jaterních nežádoucích účinků u pacientů s cirhózou, portální hypertenzí a zvýšeným bilirubinem léčených přípravkem Ocaliva (De Vincentis, 2022¹), navrhl držitel rozhodnutí o registraci dále omezit výsledky studie na subpopulaci zahrnující pouze pacienty s primární biliární cholangitidou v raném stadiu (tj. vyloučit pacienty s klinickým důkazem portální hypertenze a přerušit léčbu, pokud celkový bilirubin stoupne nad 1,5 mg/d), u které by podle něj byl poměr přínosů a rizik příznivý. V případě, že by toto pravidlo pro předčasné ukončení léčby bylo splněno, ošetřujícím lékařům by bylo prostřednictvím souhrnu údajů o přípravku doporučeno, aby zjišťovali klinické důkazy portální hypertenze a při jejím výskytu léčbu natrvalo přerušili.

Ačkoli i v této subpopulaci bylo pozorováno známé snížení hodnot alkalické fosfatázy a dalších biomarkerů, *post hoc* analýza účinnosti s použitím výše uvedené omezené populace nepotvrdila statisticky významný rozdíl, pokud jde o úmrtí, transplantaci jater nebo jaterní dekompenzaci ve srovnání se skupinou pacientů, kterým bylo podáváno placebo (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), což podpořili i odborníci ze skupiny odborníků *ad hoc*, kteří uvedli, že konfirmační studie 747-302 nepotvrdila účinnost přípravku Ocaliva na základě klinických výsledků v žádné podskupině zahrnuté populace pacientů.

Na podporu tohoto návrhu byly předloženy také srovnávací údaje o bezpečnosti u omezených podskupin pacientů s primární biliární cholangitidou bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou bez klinických známek portální hypertenze nebo předchozí dekompenzace. Ačkoli celkový počet nežádoucích účinků byl vzhledem k menší velikosti vzorku (n=68 u pacientů léčených přípravkem Ocaliva oproti n=61 u pacientů, kterým bylo podáváno placebo) v těchto podskupinách nízký, u pacientů léčených přípravkem Ocaliva byla pozorována vyšší četnost příhod ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo, podobně jako v populaci odpovídající v současnosti schválené indikaci. Kromě toho byl potvrzen nárůst kardiovaskulárních příhod (včetně MACE), poškození jater způsobeného léky, renálních postižení, úmrtí při transplantaci, stejně jako špatná snášenlivost léčby, a to jak v celkové populaci studie, tak v omezené podskupině pacientů, jejichž onemocnění je v raném stadiu, což odpovídá dřívějším zjištěním v rámci žádosti o registraci. Vzhledem k tomu, že se jednalo o analýzu založenou na datech, která zahrnovala omezenou podskupinu subjektů studie 747-302 s primární biliární cholangitidou, jejichž onemocnění je v raném stadiu, je interpretace uváděných výsledků ztížena.

V průběhu řízení držitel rozhodnutí o registraci rovněž navrhl alternativní pravidlo pro předčasné ukončení léčby, které má být doplněno o trvalé ukončení léčby přípravkem Ocaliva, pokud se po 12 měsících léčby nepodaří prokázat snížení hladiny alkalické fosfatázy na předem stanovené hodnoty. Toto pravidlo pro předčasné ukončení léčby nebylo přijato, protože výbor CHMP dospěl k závěru, že na základě dostupných údajů nepředstavuje hladina alkalické fosfatázy validovaný biomarker účinnosti pro klinické výsledky přípravku Ocaliva. Na základě uvedených skutečností výbor CHMP neakceptoval omezení na tuto populaci pacientů ani pravidla pro předčasné ukončení léčby na základě hladin bilirubinu nebo alkalické fosfatázy jako skutečnosti dokládající příznivý poměr přínosů a rizik. Co je však zásadní, jak už bylo uvedeno výše, studie 747-302 neprokázala žádnou účinnost léčby

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.

přípravkem Ocaliva v relevantních klinických výsledcích a v rámci celého spektra pacientů s primární biliární cholangitidou.

Navrhovaná omezená indikace také nebyla považována za přijatelnou z těchto důvodů:

1) v podskupině pacientů s primární biliární cholangitidou v raném stadiu nebyl prokázán žádný jednoznačný klinický přínos;

2) bezpečnostní rizika byla zřejmá už u této subpopulace;

3) zahájení léčby přípravkem Ocaliva u těchto pacientů by znamenalo vystavení této „méně postižené“ podskupiny známému bezpečnostnímu profilu přípravku Ocaliva po delší dobu, avšak s nejistou účinností. Obavy týkající se bezpečnosti přípravku Ocaliva potvrdili také odborníci ze skupiny odborníků *ad hoc*, kteří vyjádřili obavy z neexistence dostatečného množství údajů pro vymezení populace pacientů, která by pravděpodobně přípravek Ocaliva snášela lépe.

Odborníci rovněž vyjádřili názor, že důkazy z praxe neposkytují vzhledem ke známým nedostatkům údajů z praxe, jako je zkreslení dané výběrem a selektivním uváděním informací, dostatečnou záruku přijatelného bezpečnostního profilu.

Navíc vzhledem k dlouhé přirozené historii onemocnění vyžadujícího dlouhodobou léčbu, neexistenci náležitých důkazů pro podporu klinického přínosu přípravku Ocaliva a nezanedbatelným bezpečnostním rizikům je expozice pacientů s primární biliární cholangitidou v raném stádiu nepřijatelná.

S ohledem na neúspěšnou konfirmační studii 747-302 lze závěrem říci, že veškeré dostupné údaje z klinických studií ani údaje z praxe nepotvrzují klinický přínos přípravku Ocaliva v jeho schválené indikaci ani u navrhované cílové populace omezené na podskupinu pacientů bez klinických známek portální hypertenze nebo pacientů s nižší hladinou bilirubinu nebo omezeným snížením hladiny alkalické fosfatázy po 12 měsících léčby. Výbor CHMP proto s ohledem na všechny dostupné údaje, včetně klinických studií a údajů z praxe, jakož i na názory zástupců pacientů, názory vyjádřené skupinou nezávislých odborníků na *ad hoc* zasedání a písemná vyjádření obdržená od třetích stran dospěl k závěru, že účinnost přípravku Ocaliva není prokázána, a poměr přínosů a rizik přípravku Ocaliva tudíž považuje za nepříznivý.

Ačkoli z vyjádření držitele rozhodnutí o registraci lze vyrozumět, že v budoucnu může být provedena studie využívající rámec emulace cílové studie, jejímž cílem bude poskytnout další údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Ocaliva, nemá to žádný vliv na závěr založený na údajích, které jsou v současné době k dispozici.

Aby bylo zajištěno pokračování dodávek přípravku Ocaliva pro pacienty, kteří jsou tímto přípravkem v současné době léčeni a pro něž je podle názoru ošetřujícího lékaře léčba kyselinou obeticholovou zřejmě přínosná, navrhuje držitel rozhodnutí o registraci, aby byla registrace dočasně zachována s tím, že budou provedeny změny v informacích o přípravku v tom smyslu, že léčba má být omezena pouze na tuto skupinu pacientů. Vzhledem k jednoznačnému závěru, že poměr přínosů a rizik je nepříznivý, však tato možnost nepřipadá v úvahu. Výbor CHMP konstatoval, že v případě zrušení registrace léčivého přípravku existují v právních předpisech Evropské unie ustanovení *lex specialis* (čl. 117 odst. 3 směrnice 2011/83/ES) týkající se možnosti povolit pokračování dodávek po zrušení registrace, pokud to příslušné vnitrostátní orgány považují za vhodné.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Ocaliva,

- výbor CHMP přezkoumal výsledky studie 747-302 (COBALT), která je jednou ze zvláštních povinností (zvláštní povinností č. 1) podle článku 14a nařízení (ES) č. 726/2004 a která byla provedena s cílem potvrdit příznivý poměr přínosů a rizik pro podmíněnou registraci přípravku Ocaliva,
- výbor CHMP vzal v úvahu rovněž všechny dostupné údaje, včetně odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci v písemné podobě a během ústního vysvětlení, názorů zástupců pacientů, jakož i názorů vyjádřených skupinou nezávislých odborníků na *ad hoc* zasedání a písemných vyjádření obdržných od třetích stran,
- výbor CHMP konstatoval, že ve studii 747-302 nebyl zjištěn žádný klinický přínos léčby přípravkem Ocaliva bez ohledu na stadium onemocnění,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že s ohledem na neúspěšnou konfirmační studii 747-302 veškeré dostupné údaje z randomizovaných klinických studií ani údaje z praxe nepotvrzují klinický přínos přípravku Ocaliva v jeho schválené indikaci ani u navrhované cílové populace omezené na podskupinu pacientů bez klinických známek portální hypertenze nebo pacientů s nižší hladinou bilirubinu nebo omezeným snížením hladiny alkalické fosfatázy po 12 měsících léčby,
- výbor proto dospěl k závěru, že účinnost přípravku Ocaliva není prokázána, a poměr přínosů a rizik přípravku Ocaliva proto není příznivý,

výbor CHMP zastává názor, že registrace přípravku Ocaliva by měla být zrušena.