

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Bilag

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

På tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen for Ocaliva (OCA) var der fortsat usikkerhed med hensyn til, i hvilket omfang de observerede ændringer i laboratorieparametre (niveauer af alkalisk phosphatase (ALP) og bilirubin (BR)) korrelerede med kliniske resultater. Gennemførelsen af studie 747-302 (også COBALT) blev pålagt for at mindske denne usikkerhed.

I oktober 2023 vurderede CHMP, at der i forbindelse med studie 747-302 ikke var blevet påvist kliniske fordele ved Ocaliva på tværs af spektret af patienter med primær biliær cholangitis (PBC). I denne sammenhæng fandt CHMP desuden, at de af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede risikominimeringsforanstaltninger, herunder begrænsningen af indikationen til patienter med mindre svær sygdom, blev anset for utilstrækkelige inden for rammerne af en ændring med henblik på en fuldstændig markedsføringstilladelse på daværende tidspunkt. CHMP fandt, at disse resultater, som viser en potentiel mangel på effektiv virkning og forværrer sikkerhedsprofilen, gav anledning til alvorlige betænkeligheder med hensyn til spørgsmålet om, hvorvidt fordelene ved Ocaliva stadig opvejede risiciene i den godkendte indikation.

Den 12. oktober 2023 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Ocaliva burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Gennemførelsen og fremlæggelsen af resultaterne af studie 747-302 blev pålagt som en særlig forpligtelse (SOB) på tidspunktet for udstedelsen af den betingede markedsføringstilladelse (SOB 1) med det formål at bekræfte et gunstigt benefit/risk-forhold for den betingede markedsføringstilladelse for Ocaliva.

I forbindelse med studie 747-302, heraf 67 % af de planlagte hændelser (en ikke ubetydelig andel), blev der ikke påvist nogen forskelle mellem behandlingerne for det primære sammensatte endepunkt død, levertransplantation eller leverdekompensation for intention-to-treat-populationen (ITT-populationen): Hazard Ratio (HR) 1,01 (95 % KI: 0,68; 1,51), p-værdi: 0,954. For dekompeniserede patienter (i øjeblikket udelukket fra den godkendte indikation) blev der observeret en numerisk ubalance i placebos favør (HR 1,22; [95 % KI: 0,65; 2,28]), omend ikke statistisk signifikant. I undergruppen af kompenserede PBC-patienter, der falder inden for den aktuelt godkendte indikation, var resultaterne næsten identiske for begge behandlingsarme (henholdsvis 21,3 % og 21,7 % for OCA og placebo, HR 0,98 [95 % KI: 0,58; 1,64]). I forbindelse med studiet kunne der derfor ikke påvises nogen effektiv virkning af OCA-behandling i relevante kliniske udfald og på tværs af sværhedspektret for PBC-patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører, at på grund af studiets afslutning før tid, og navnlig "gennemførlighedsproblemer", var studiet underdimensioneret, når det kom til at påvise den foreslåede behandlingseffekt. Efter CHMP's opfattelse er det imidlertid højst usandsynligt, at den observerede manglende virkning ved næsten 70 % af det planlagte antal hændelser kunne være blevet reverseret, hvis studiet ikke var blevet afsluttet før tid, da man i det mindste kunne have forventet en vedholdende tendens i de vigtigste kliniske endepunkter (omend ikke statistisk signifikant) i tilfælde af en reel klinisk fordel, men ingen sådan tendens blev observeret.

Analysen af det sekundære endepunkt viser, at kun i alt 21 (6,3 %) af de patienter, der deltog i studie 747-302, opfyldte det primære endepunkt som defineret i det indledende centrale fase 3-studie 747-301 af et ALP $<1,67 \times$ ULN og total bilirubin $\leq$ ULN og ALP-fald fra baseline på ≥ 15 %. Det bemærkes, at andelen af behandlingsrespondere (andelen af patienter, der opfylder det primære endepunkt) var betydeligt lavere end tidligere rapporteret, og dette var tilfældet for begge behandlingsarme, idet der sås en reduktion på ca. 70 % i hver arm sammenlignet med den respektive arm i det foregående

studie (OCA 10,1 % vs. 2,4 % placebo i studie 747-302 sammenlignet med OCA 34,0 % vs. 7 % placebo i studie 747-301). Der blev ikke rapporteret om statistisk signifikante forskelle, hvilket gav yderligere usikkerhed med hensyn til den faktiske effektivitet af OCA i behandlingen af PBC. Det kan antages, at forsøgspersoner med højere værdier ved baseline sandsynligvis ikke når normale (eller nær-normale) biokemiske ALP/BR-værdier, og at lignende absolutte ændringer i ALP-værdierne forventes (og dermed tilsvarende fordele ved behandling), men den faktiske betydning af de konstaterede kvantitative reduktioner af ALP/BR-værdier med Ocaliva og ændringer i indikatorer for fibrose er fortsat usikker i fraværet af korrelation til kliniske resultater.

Yderligere data, herunder fra fire real world-evidensbaserede studier og fra den langsigtede sikkerhedsudvidelse (LTSE) af det centrale fase 3-forsøg, der understøttede ansøgningen om markedsføringstilladelse (studie 747-301), blev taget i betragtning. I disse studier blev der observeret risikosatser i OCA's favør, om end med brede konfidensintervaller. Afvigelsen mellem real world-dataene fra resultaterne observeret i det kontrollerede forsøg vurderes imidlertid at skyldes manglen på en randomiseret sammenligning med en meget høj risiko for residual konfundering ved baseline og under opfølgningen. Samlet set anses resultaterne indsendt fra ovennævnte eksterne kontrolstudier/-analyser (EC-studier/-analyser), baseret på real world-data, derfor ikke for solid evidens, der er tilstrækkelig til at opveje de negative resultater af et randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindforsøg. Disse andre studier og den foreliggende real world-evidens (RWE) anses derfor kun for at være komplementære og eksplorative, men ikke tilstrækkelige til at påvise den kliniske effektivitet af Ocaliva.

Sammenfattende har OCA-behandling vist sig at reducere ALP-niveauer (og bilirubinniveauer), om end denne virkning er begrænset, og den kliniske relevans heraf fortsat skal påvises – navnlig i betragtning af, at det bekræftende forsøg ikke har påvist den effektive virkning af OCA-behandling i kliniske resultater.

Denne konklusion deles af ad hoc-ekspertgruppen indkaldt i løbet af den nuværende procedure. Eksperterne fandt, at den kliniske relevans (med hensyn til histologisk forbedring eller klinisk resultat) af de biokemiske forandringer forårsaget af Ocaliva fortsat skulle påvises, og at der derfor ville være behov for yderligere data om kliniske resultater for at fastslå den kliniske virkning af Ocaliva og korrelationen med biokemiske forandringer.

Ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt viste studie 747-302 i lighed med dataene vurderet med henblik på markedsføringstilladelsen og den kendte sikkerhedsprofil for Ocaliva en forholdsmæssigt høj incidens af alle typer af behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er), i OCA-behandlingen og i placeboarmen. Patienter behandlet med OCA, havde en højere forekomst af TEAE'er, svære TEAE'er, der medførte seponering, og TEAE'er med dødelig udgang, både i den almindelige sikkerhedspopulation og i undergruppen af patienter med kompenseret leversygdom. Desuden giver de højere tal observeret hos OCA-behandlede patienter i forbindelse med visse relevante utilsigtede hændelser af særlig interesse (AESI), såsom kardiovaskulære hændelser (herunder bekræftede større utilsigtede kardiale hændelser (MACE)), renale hændelser (herunder akut nyreskade (AKI)), lægemiddelinduceret leverskade (DILI) og hændelser relateret til portal hypertensiv gastropati, levertransplantation og bekræftede hændelser med dødelig udgang, både i den samlede sikkerhedspopulation og i undergruppen af patienter med kompenseret sygdom, fortsat anledning til bekymring. Yderligere analyser baseret på alder (<65 og ≥65) viste en ringere tolerabilitet og sikkerhedsprofil hos undergruppen med en ældre population. I overensstemmelse med tidligere resultater blev der påvist en negativ indvirkning på pruritus, et vigtigt PBC-symptom. Det var den hyppigst indberettede TEAE – med en højere forekomst i OCA-gruppen (78,6 %) end i placebogruppen (51,2 %). Lignende tal blev observeret hos den kompenserede undergruppe af patienter (79 % Ocaliva vs. 51 % placebo).

Samlet set er de identificerede risici i PBC-populationen, som Ocaliva er indiceret til, blevet bekræftet i den begrænsede undergruppe, der ellers var asymptomatisk eller havde PBC i det tidlige stadie.

Sikkerhedsprofilen for Ocaliva ville kun blive anset for acceptabel i lyset af en entydigt påvist sygdomsmodificerende klinisk fordel. Da studiet slog fejl, og data fra real world-kohorter har vist en øget risiko for leverbivirkninger hos OCA-behandlede patienter med cirrhose, portal hypertensiv gastropati og forhøjet bilirubin (De Vincentis, 2022¹), foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at begrænse studiets resultater yderligere til en delpopulation bestående udelukkende af patienter med PBC i det tidlige stadie (dvs. at udelukke patienter med klinisk evidens for portal hypertension og afbryde behandlingen, hvis det samlede bilirubin-niveau stiger til over 1,5 mg/d), hos hvem benefit/risk-forholdet angiveligt ville være positivt. Hvis denne stopregel var blevet anvendt, ville behandlende læger gennem produktresuméet være blevet rådet til at undersøge for klinisk evidens for portal hypertension og i givet fald permanent indstille behandlingen.

Selv om der også i denne delpopulation er konstateret en reduktion af ALP og andre biomarkører, kunne post hoc-analysen af den effektive virkning hos ovennævnte begrænsede population ikke bekræfte en statistisk signifikant forskel med hensyn til død, levertransplantation eller leverdekompensation sammenlignet med placebogruppen (HR=0,62, KI: 0,25; 1,55), hvilket også blev underbygget af ad hoc-ekspertgruppens medlemmer, der anførte, at det bekræftende forsøg 747-302 ikke formåede at bekræfte den effektive virkning af Ocaliva på grundlag af kliniske resultatmålinger i nogen undergrupper af den inkluderede patientpopulation.

Der er også fremlagt komparative sikkerhedsdata til støtte for dette forslag for så vidt angår de begrænsede undergrupper af patienter med PBC uden cirrhose eller med kompenseret cirrhose uden klinisk dokumentation for portal hypertension eller en forudgående dekompressionshændelse. Mens antallet af bivirkninger samlet set var lavt i disse undergrupper på grund af den reducerede prøvestørrelse (n=68 OCA vs. n=61 placebo), blev der observeret en højere frekvens af bivirkninger hos OCA-behandlede patienter sammenlignet med placebo, i lighed med, hvad der blev observeret hos populationen svarende til den aktuelt godkendte indikation. Desuden er en stigning i antallet af kardiovaskulære hændelser (herunder MACE), DILI-hændelser, renale hændelser, hændelser med dødelig udgang relateret til transplantationer og dårlig behandlingstolerabilitet blevet bekræftet, både i den samlede forsøgspopulation og i den begrænsede undergruppe med PBC i det tidlige stadie, hvilket afspejler tidligere resultater fra ansøgningen om markedsføringstilladelse. Da dette var en datadrevet analyse, der omfattede en begrænset undergruppe af forsøgspersoner med PBC i det tidlige stadie i studie 747-302, vanskeliggøres fortolkningen af de indberettede resultater.

Under proceduren foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen også indførelsen af en alternativ stopregel, hvorved Ocaliva kunne seponeres, hvis der efter 12 måneders behandling ikke kunne påvises en reduktion af ALP til de foruddefinerede niveauer. Denne stopregel blev ikke accepteret, da CHMP vurderede, at ALP på grundlag af de tilgængelige data ikke er en valideret biomarkør for effektiv virkning for så vidt angår det kliniske resultat for Ocaliva. Samlet set, baseret på ovenstående, blev begrænsningen til denne patientpopulation sammen med stopregler baseret på bilirubin- eller ALP-niveauer ikke accepteret af CHMP som en underbygning af en positiv balance mellem fordele og risici. Helt afgørende kunne der i forbindelse med studie 747-302 som nævnt ovenfor ikke påvises nogen effektiv virkning af OCA-behandling i relevante kliniske resultater og i hele spektret af PBC-patienter.

Desuden blev den foreslåede begrænsede indikation ikke anset for acceptabel af følgende grunde:

- 1) Der blev ikke påvist nogen klar klinisk fordel hos undergruppen af patienter med sygdom i et tidligt stadie.
- 2) Sikkerhedsrisiciene var allerede tydelige i denne delpopulation.

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, USA 2022.

3) Indledning af behandling med Ocaliva hos disse patienter ville betyde, at denne "mindre berørte" undergruppe ville blive eksponeret for den kendte sikkerhedsprofil for Ocaliva i længere tid, men med usikker effekt. Betæneligheder med hensyn til sikkerheden ved Ocaliva blev også understøttet af ad hoc-ekspertgruppen, som udtrykte betæneligheder ved manglen på tilstrækkelige data til at definere en patientpopulation, der sandsynligvis ville tolerere Ocaliva bedre.

Eksperterne mente også, at RWE ikke gav tilstrækkelig sikkerhed for en acceptabel sikkerhedsprofil i betragtning af de kendte svagheder ved real world-data såsom selektions- og rapporteringsbias.

I betragtning af sygdommens lange naturlige forløb, der kræver langvarig behandling, manglen på tilstrækkelig dokumentation til at understøtte den kliniske fordel ved Ocaliva, og de ikke ubetydelige sikkerhedsrisici, er eksponering af patienter med PBC i det tidlige stadie desuden ikke acceptabelt.

I sammenhæng med det mislykkede bekræftende forsøg 747-302 kan det konkluderes, at de samlede data tilgængelige fra kliniske forsøg og real world-data ikke bekræfter den kliniske fordel ved Ocaliva i den godkendte indikation eller hos den foreslåede målpopulation begrænset til undergruppen af patienter uden klinisk evidens for portal hypertension eller med lavere bilirubin eller begrænset reduktion af ALP efter 12 måneders behandling. Under hensyntagen til alle de tilgængelige data, herunder kliniske forsøg og real world-data samt patientrepræsentanters synspunkter og de synspunkter, som en gruppe uafhængige eksperter gav udtryk for på et ad hoc-møde, og skriftlige indlæg fra tredjeparter, konkluderede CHMP derfor, at den effektive virkning af Ocaliva ikke er fastslået, og at benefit/risk-forholdet for Ocaliva derfor er negativt.

Selv om indehaveren af markedsføringstilladelsen forstår, at et *target trial emulation*-studie, der har til formål at tilvejebringe yderligere data om effektiviteten og sikkerheden ved Ocaliva, kan udføres i fremtiden, har dette ingen betydning for den konklusion, der er baseret på de foreliggende data.

For at sikre fortsat levering af Ocaliva til patienter, som er under behandling, og som efter den behandlende læges opfattelse synes at have gavn af behandling med obeticholsyre, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at markedsføringstilladelsen opretholdes midlertidigt med ændringer i produktinformationen, så det fremgår, at behandlingen ville være forbeholdt denne patientgruppe. Dette er imidlertid ikke en mulighed på baggrund af den klare konklusion, at benefit/risk-forholdet er negativt. CHMP bemærkede, at når markedsføringstilladelsen for et lægemiddel er blevet tilbagekaldt, er der *lex specialis*-bestemmelser i EU-lovgivningen (artikel 117, stk. 3, i direktiv 2011/83/EF) vedrørende muligheden for at tillade fortsat levering efter tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen, hvis de nationale kompetente myndigheder anser det for passende.

CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger –

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Ocaliva.
- CHMP gennemgik resultaterne af studie 747-302 (COBALT), en særlig forpligtelse (SOB 1) i medfør artikel 14a i forordning (EF) nr. 726/2004, der blev gennemført med det formål at bekræfte et gunstigt benefit/risk-forhold for så vidt angår den betingede markedsføringstilladelse for Ocaliva.
- CHMP tog desuden hensyn til alle tilgængelige data, herunder svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsat skriftligt og under en mundtlig redegørelse, patientrepræsentanters synspunkter samt en gruppe uafhængige eksperters synspunkter fremsat på et ad hoc-møde og skriftlige indlæg modtaget fra tredjeparter.

- CHMP bemærkede, at der i studie 747-302 ikke blev observeret nogen klinisk fordel ved behandling med Ocaliva, uanset sygdomsstadiet.
- I sammenhæng med det mislykkede bekræftende forsøg 747-302 fandt CHMP, at de samlede data tilgængelige fra randomiserede kliniske forsøg og real world-data ikke bekræfter den kliniske fordel ved Ocaliva i den godkendte indikation eller hos den foreslåede målpopulation begrænset til undergruppen af patienter uden klinisk evidens for portal hypertension eller med lavere bilirubin eller begrænset reduktion af ALP efter 12 måneders behandling –
- konkluderede udvalget, at effektiviteten af Ocaliva ikke er fastslået, og at benefit/risk-forholdet for Ocaliva derfor ikke er gunstigt.

CHMP er derfor af den opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for Ocaliva bør tilbagekaldes.