

Anhang
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ocaliva (OCA) blieb unklar, inwieweit die beobachteten Veränderungen der Laborparameter (Konzentrationen der alkalischen Phosphatase (ALP) und des Bilirubins (BR)) mit den klinischen Ergebnissen korrelierten. Die Durchführung der Studie 747-302 (auch COBALT) wurde angeordnet, um dieser Unsicherheit entgegenzuwirken.

Im Oktober 2023 war der CHMP der Auffassung, dass in der Studie 747-302 der klinische Nutzen von Ocaliva im gesamten Spektrum der Patienten mit primärer biliärer Cholangitis (PBC) nicht nachgewiesen wurde. In diesem Zusammenhang vertrat der CHMP ferner die Auffassung, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich der Beschränkung der Indikation auf Patienten mit weniger schwerer Erkrankung, im Rahmen einer Änderung zu diesem Zeitpunkt als nicht ausreichend für den Übergang zu einer vollständigen Genehmigung für das Inverkehrbringen angesehen wurden. Der CHMP war der Auffassung, dass diese Ergebnisse, die auf eine potenzielle mangelnde Wirksamkeit und eine Verschlechterung des Sicherheitsprofils hindeuteten, Anlass zu ernsthaften Bedenken gab, ob der Nutzen von Ocaliva in seiner zugelassenen Indikation weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.

Am 12. Oktober 2023 ersuchte die Europäische Kommission die Agentur gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob die Zulassung von Ocaliva aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Durchführung und Vorlage der Ergebnisse der Studie 747-302 wurden als spezifische Verpflichtung (SOB) zum Zeitpunkt der Erteilung der bedingten Zulassung (SOB 1) auferlegt, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Genehmigung von Ocaliva unter besonderen Bedingungen zu bestätigen.

In der Studie 747-302 zeigten sich bei 67 % der geplanten Ereignisse (ein nicht zu vernachlässigender Anteil) keine Unterschiede zwischen den Behandlungen für den primären zusammengesetzten Endpunkt Tod, Lebertransplantation oder hepatische Dekompensation für die Intention-to-treat-Population (ITT-Population): Hazard Ratio (HR) 1,01 (95%-KI: 0,68, 1,51), p-Wert: 0,954. Bei dekompensierten Patienten (die derzeit von der zugelassenen Indikation ausgeschlossen sind) wurde ein numerisches Ungleichgewicht zugunsten von Placebo beobachtet (HR 1,22; [95%-KI: 0,65, 2,28]), wenn auch nicht statistisch signifikant. In der Untergruppe der kompensierten PBC-Patienten, die unter die derzeit zugelassene Indikation fallen, waren die Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (21,3 % gegenüber 21,7 % OCA und Placebo, HR 0,98 [95 % KI: 0,58, 1,64]). Daher konnte in der Studie keine Wirksamkeit der OCA-Behandlung bei relevanten klinischen Ergebnissen und im gesamten Schweregradspektrum von PBC-Patienten nachgewiesen werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gibt an, dass die Studie aufgrund ihrer vorzeitigen Beendigung, d. h. aufgrund von „Durchführbarkeitsproblemen“, nicht ausreichend fundiert war, um die vorgeschlagenen Behandlungswirkung abzubilden. Nach Auffassung des CHMP ist es jedoch höchst unwahrscheinlich, dass die beobachtete mangelnde Wirkung bei fast 70 % der geplanten Anzahl von Ereignissen wieder hätte rückgängig gemacht werden können, wenn die Studie nicht vorzeitig beendet worden wäre, da zumindest ein einheitlicher Trend bei den wichtigsten klinischen Endpunkten (auch wenn er nicht statistisch signifikant ist) im Falle eines tatsächlichen klinischen Nutzens zu erwarten gewesen wäre, ein solcher Trend jedoch nicht beobachtet wurde.

Sekundäre Endpunktanalysen zeigen, dass nur insgesamt 21 (6,3 %) der in die Studie 747-302 aufgenommenen Patienten den primären Endpunkt, wie in der anfänglichen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie 747-301 definiert erreichten, d. h. eine ALP $<1,67 \times$ ULN und eine Gesamtbilirubin $\leq$ ULN und ein ALP-Rückgang gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 15 %. Es wird festgestellt, dass die

Responder-Rate (Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten) im Vergleich zu der zuvor berichteten wesentlich niedriger war und dies in beiden Behandlungsarmen der Fall war, wobei eine Reduzierung um etwa 70 % in jedem Arm im Vergleich zum entsprechenden Arm der vorherigen Studie beobachtet wurde (OCA 10,1 % gegenüber 2,4 % bei Placebo in Studie 747-302 im Vergleich zu 34,0 % bei Placebo gegenüber 7 % in Studie 747-301). Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet, was zu weiteren Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Wirksamkeit von OCA bei der Behandlung von PBC führte. Es kann davon ausgegangen werden, dass Probanden mit höheren Werten zu Studienbeginn wahrscheinlich keine normalen (oder nahezu normalen) biochemischen ALP/BR-Werte erreichen werden und dass ähnliche absolute Änderungen der ALP-Werte (und damit ein ähnlicher Behandlungsnutzen) zu erwarten sind; die tatsächliche Bedeutung der beobachteten quantitativen Verringerungen der ALP/BR-Werte mit Ocaliva und Änderungen der Indikatoren für Fibrose bleibt jedoch in Ermangelung einer Korrelation mit klinischen Ergebnissen unklar.

Zusätzliche Daten, u. a. aus vier Evidenzstudien aus der Praxis und aus der Verlängerung der Langzeitsicherheit (LTSE) der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, die den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAA) stützten (Studie 747-301), wurden berücksichtigt. In diesen Studien wurden Hazard-Werte beobachtet, die zugunsten von OCA ausfielen, allerdings mit breiten Konfidenzintervallen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Abweichungen der Praxisdaten von den in der kontrollierten Studie beobachteten Ergebnissen auf das Fehlen eines randomisierten Vergleichs mit einem sehr hohen Risiko für eine teilweise Verzerrung in der Ausgangsbilanz und während der Nachbeobachtung zurückzuführen sind. Daher werden die Ergebnisse, die aus den oben genannten Studien/Analysen der externen Kontrolle (EK) auf der Grundlage von Praxisdaten eingereicht wurden, insgesamt nicht als belastbare Evidenz angesehen, die ausreicht, um die negativen Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie zu überwinden. Daher werden diese anderen Studien und die verfügbare Praxisevidenz (Real-world evidence, RWE) nur als komplementär und explorativ, jedoch nicht als ausreichend angesehen, um die klinische Wirksamkeit von Ocaliva nachzuweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die OCA-Behandlung den ALP- (und Bilirubin-) Spiegel nachweislich senkt, obwohl diese Wirkung von geringem Ausmaß ist und ihre klinische Relevanz nach wie vor nachgewiesen werden muss, insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Bestätigungsstudie die Wirksamkeit der OCA-Behandlung bei den klinischen Ergebnissen nicht nachgewiesen hat.

Diese Schlussfolgerung wird von der AHEG, die während des aktuellen Verfahrens einberufen wurde, geteilt. Die Sachverständigen waren der Auffassung, dass die klinische Relevanz (in Bezug auf die histologische Verbesserung oder das klinische Ergebnis) der durch Ocaliva induzierten biochemischen Veränderungen weiterhin nachzuweisen war und daher zusätzliche Daten zu den klinischen Ergebnissen erforderlich wären, um die klinische Wirkung von Ocaliva und seine Korrelation mit biochemischen Veränderungen zu bestimmen.

In Hinblick auf die Sicherheit zeigte die Studie 747-302 ähnlich wie die für den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beurteilten Daten und das bekannte Sicherheitsprofil von Ocaliva hohe Inzidenzraten aller Arten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) im OCA-Arm und im Placebo-Arm. Mit OCA behandelte Patienten wiesen sowohl in der allgemeinen Sicherheitspopulation als auch in der Untergruppe der Patienten mit kompensierter Lebererkrankung eine höhere Inzidenz von TEAE, schweren TEAE, zum Abbrechen führenden TEAE und zum Tode führenden TEAE, auf. Darüber hinaus geben die höheren Raten, die bei mit OCA behandelten Patienten für einige relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wie kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich adjudizierter schwerer kardialer Ereignisse [MACE]), renale Ereignisse (einschließlich akuter Nierenschädigung [AKI]), arzneimittelinduzierte Leberschäden [DILI] und

Gastropathie-Ereignisse aufgrund portaler Hypertonie, Lebertransplantation und todesadjudizierte Ereignisse beobachtet wurden, sowohl in der allgemeinen Sicherheitspopulation als auch in der Untergruppe der Patienten mit kompensierter Erkrankung weiterhin Anlass zur Sorge. Zusätzliche Analysen auf Grundlage des Alters (< 65 und ≥ 65) deuteten auf eine schlechtere Verträglichkeit und ein schlechteres Sicherheitsprofil in der Untergruppe der älteren Population hin. In Übereinstimmung mit früheren Befunden wurde eine negative Wirkung auf Pruritus, ein wichtiges PBC-Symptom, nachgewiesen. Dabei handelte es sich um die am häufigsten berichtete TEAE mit einer höheren Inzidenz in der OCA-Gruppe (78,6 %) als in der Placebo-Gruppe (51,2 %). Ähnliche Zahlen wurden bei der Untergruppe der Patienten mit kompensierter Erkrankung beobachtet (79 % Ocaliva gegenüber 51 % Placebo).

Insgesamt wurden die identifizierten Risiken in der PBC-Population, für die Ocaliva indiziert ist, in der eingeschränkten, ansonsten asymptomatischen oder Untergruppe der Patienten mit PBC im Frühstadium bestätigt. Das Sicherheitsprofil von Ocaliva würde nur vor einem eindeutig nachgewiesenen krankheitsmodifizierenden klinischen Nutzen als akzeptabel erachtet werden. Da die Studie fehlgeschlagen ist und Daten aus Praxis-Kohorten ein erhöhtes Risiko für hepatische unerwünschte Ereignisse bei mit Ocaliva behandelten Patienten mit Zirrhose, portaler Hypertonie und erhöhtem Bilirubin gezeigt haben (De Vincentis, 2022¹), schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Studienergebnisse auf eine auf PBC im frühen Stadium beschränkte Subpopulation zu begrenzen (d. h. Patienten mit klinischer Evidenz für portale Hypertonie auszuschließen und die Behandlung zu unterbrechen, wenn das Gesamtbilirubin über 1,5 mg/d steigt), für die er das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv angibt. Für den Fall, dass diese Unterbrechungsregel eingehalten würde, wäre den behandelnden Ärzten durch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geraten worden, die Patienten auf klinische Nachweise einer portalen Hypertonie zu untersuchen und die Behandlung bei positivem Befund dauerhaft abzusetzen.

Obwohl auch in dieser Subpopulation die bekannte Reduzierung von ALP und anderen Biomarkern beobachtet wurde, konnte die Post-hoc-Wirksamkeitsanalyse unter Verwendung der oben begrenzten Population keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Tod, Lebertransplantation oder hepatische Dekompensation im Vergleich zur Placebo-Gruppe bestätigen (HR = 0,62, KI: 0,25, 1,55), was auch von den AHEG-Sachverständigen unterstützt wurde, die erklärten, dass die Bestätigungsstudie 747-302 die Wirksamkeit von Ocaliva auf der Grundlage klinischer Ergebnisparameter in keiner Untergruppe der eingeschlossenen Patientenpopulation bestätigen konnte.

Darüber hinaus wurden vergleichende Sicherheitsdaten in den begrenzten Untergruppen von Patienten mit PBC ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ohne klinische Anzeichen einer portalen Hypertonie oder eines vorherigen Dekompensationsereignisses vorgelegt, um diesen Vorschlag zu unterstützen. Während die Anzahl der UE in diesen Untergruppen aufgrund der reduzierten Stichprobengröße insgesamt gering war ($n = 68$ OCA vs. $n = 61$ Placebo), wurden bei mit OCA behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo höhere Häufigkeiten der Ereignisse beobachtet, ähnlich wie in der Population, die der derzeit zugelassenen Indikation entsprach. Darüber hinaus wurden sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der auf das Frühstadium begrenzten Untergruppe eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen (einschließlich MACE), Leber-DILI, renalen Ereignissen, Todesereignissen im Zusammenhang mit einer Transplantation und eine schlechten Behandlungsverträglichkeit bestätigt, was frühere Erkenntnisse aus dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen widerspiegelt. Da es sich hierbei um eine datengesteuerte Analyse handelte, die eine begrenzte Untergruppe von Patienten mit PBC im Frühstadium aus der Studie 747-302 umfasste, wird die Auslegung der berichteten Ergebnisse erschwert.

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.

Außerdem schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen während des Verfahrens eine alternative Unterbrechungsregel vor, die hinzugefügt werden sollte, damit Ocaliva dauerhaft abgesetzt werden kann, wenn nach 12-monatiger Behandlung keine Senkung der ALP auf vordefinierte Werte nachgewiesen werden konnte. Diese Unterbrechungsregel wurde nicht akzeptiert, da der CHMP der Ansicht war, dass die ALP auf der Grundlage der verfügbaren Daten keinen validierten Biomarker für die Wirksamkeit bezüglich des klinischen Ergebnisses von Ocaliva darstellt. Insgesamt wurde auf der Grundlage der vorstehenden Ausführungen die Beschränkung auf diese Patientenpopulation zusammen mit den Unterbrechungsregeln auf der Grundlage der Bilirubin- oder ALP-Konzentrationen nicht vom CHMP akzeptiert, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu stützen. Kritisch ist, dass, wie bereits erwähnt, in der Studie 747-302 keine Wirksamkeit der OCA-Behandlung bei relevanten klinischen Ergebnissen und im gesamten Spektrum der PBC-Patienten nachgewiesen werden konnten.

Darüber hinaus wurde die vorgeschlagene eingeschränkte Indikation aus den folgenden Gründen als nicht akzeptabel erachtet:

- 1) in der Untergruppe der Patienten mit einem frühen Krankheitsstadium konnte kein eindeutiger klinischer Nutzen nachgewiesen werden;
- 2) in dieser Subpopulation waren bereits Sicherheitsrisiken erkennbar;
- 3) die Einleitung der Behandlung mit Ocaliva bei diesen Patienten würde bedeuten, dass diese „weniger betroffene“ Untergruppe dem bekannten Sicherheitsprofil von Ocaliva über einen längeren Zeitraum, jedoch mit ungewisser Wirksamkeit, ausgesetzt würde. Bedenken in Bezug auf die Sicherheit von Ocaliva wurden auch von den AHEG-Sachverständigen bestätigt, die sich besorgt über das Fehlen angemessener Daten zur Definition einer Patientenpopulation äußerten, die Ocaliva wahrscheinlich besser tolerieren würde.

Die Experten waren außerdem der Auffassung, dass die Praxisevidenz angesichts der bekannten Schwächen von Daten aus der Praxis, wie z. B. Auswahl- und Meldeverzerrungen, keine ausreichende Gewähr für ein akzeptables Sicherheitsprofil bot.

Darüber hinaus ist angesichts der langen natürlichen Vorgeschichte der Erkrankung, die eine Langzeitbehandlung erfordert, des Fehlens angemessener Nachweise zur Unterstützung des klinischen Nutzens von Ocaliva und der nicht unerheblichen Sicherheitsrisiken, die Patienten mit einem früheren PBC-Stadium ausgesetzt werden, nicht akzeptabel.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der fehlgeschlagenen Bestätigungsstudie 747-302 weder die Gesamtheit der aus klinischen Prüfungen und Daten aus der Praxis verfügbaren Daten den klinischen Nutzen von Ocaliva in seiner zugelassenen Indikation noch in der vorgeschlagenen Zielpopulation, die auf die Untergruppe von Patienten ohne klinischen Nachweis einer portalen Hypertonie oder eines niedrigeren Bilirubins oder einer begrenzten ALP-Reduzierung nach 12-monatiger Behandlung beschränkt ist, bestätigt wurde. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich klinischer Studien und Daten aus der Praxis, sowie der Ansichten der Patientenvertreter und der von einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger in einer Ad-hoc-Sitzung geäußerten Ansichten und schriftlicher Interventionen Dritter gelangte der CHMP daher zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Ocaliva nicht erwiesen ist und daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ocaliva negativ ist.

Zwar geht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen davon aus, dass künftig eine Studie unter Verwendung eines Rahmens für die Zielstudien-Emulation zur Bereitstellung weiterer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ocaliva durchgeführt werden kann, doch hat dies keinen Einfluss auf die Schlussfolgerung auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten.

Um die kontinuierliche Versorgung mit Ocaliva für Patienten zu gewährleisten, die sich derzeit in Behandlung befinden und die nach Ansicht des behandelnden Arztes von der Behandlung mit

Obeticholsäure profitieren, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit Änderungen der Produktinformationen vorübergehend aufrechtzuerhalten, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Behandlung dieser Patientengruppe vorbehalten wäre. Dies ist jedoch angesichts der eindeutigen Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, keine Option. Der CHMP stellte fest, dass in Fällen, in denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels widerrufen wurde, in den Rechtsvorschriften der Europäischen Union (Artikel 117 Absatz 3 der Richtlinie 2011/83/EG) Sonderbestimmungen zu der Möglichkeit enthalten sind, die Weiterlieferung nach dem Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen zuzulassen, falls dies von den zuständigen nationalen Behörden als angemessen erachtet wird.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Ocaliva.
- Der CHMP überprüfte die Ergebnisse der Studie 747-302 (COBALT), einer spezifischen Verpflichtung (SOB 1) gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Zulassung von Ocaliva unter besonderen Bedingungen zu bestätigen.
- Der CHMP berücksichtigte zudem alle verfügbaren Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen einer mündlichen Erklärung vorgelegten Antworten, der Ansichten von Patientenvertretern sowie der von einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger bei einer Ad-hoc-Sitzung geäußerten Ansichten und der von Dritten eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.
- Der CHMP stellte fest, dass in der Studie 747-302 unabhängig vom Stadium der Erkrankung kein klinischer Nutzen durch die Behandlung mit Ocaliva beobachtet wurde.
- Der CHMP war der Auffassung, dass im Zusammenhang mit der fehlgeschlagenen Bestätigungsstudie 747-302 weder die Gesamtheit der aus klinischen Prüfungen und Daten aus der Praxis verfügbaren Daten den klinischen Nutzen von Ocaliva in seiner zugelassenen Indikation noch in der vorgeschlagenen Zielpopulation, die auf die Untergruppe von Patienten ohne klinischen Nachweis einer portalen Hypertonie oder eines niedrigeren Bilirubins oder einer begrenzten ALP-Reduzierung nach 12-monatiger Behandlung beschränkt ist, bestätigt wurde.
- Daher gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Ocaliva nicht erwiesen ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ocaliva daher nicht positiv ist.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Ocaliva zu widerrufen ist/sind.