

Παράρτημα
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας (MA) του Ocaliva (OCA), εξακολουθούσε να υπάρχει αβεβαιότητα ως προς τον βαθμό στον οποίο οι παρατηρούμενες αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους [επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και χολερυθρίνης (BR)] συσχετίζονταν με τα κλινικά αποτελέσματα. Η διεξαγωγή της μελέτης 747-302 (επίσης COBALT) επιβλήθηκε προκειμένου να μετριαστεί αυτή η αβεβαιότητα.

Τον Οκτώβριο του 2023, η CHMP έκρινε ότι η μελέτη 747-302 δεν κατέδειξε το κλινικό όφελος του Ocaliva σε όλο το φάσμα των ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC). Στο πλαίσιο αυτό, η CHMP έκρινε επίσης ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ένδειξης σε ασθενή με λιγότερο σοβαρή νόσο, θεωρήθηκαν ανεπαρκή στο πλαίσιο μιας τροποποίησης για τη μετάβαση σε πλήρη MA εκείνη την περίοδο. Η CHMP έκρινε ότι τα εν λόγω αποτελέσματα, τα οποία καταδεικνύουν πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας και επιδεινώνουν το προφίλ ασφάλειας, εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με το εάν το όφελος του Ocaliva εξακολουθεί να υπερτερεί των κινδύνων που συνδέονται με αυτό στην εγκεκριμένη ένδειξη.

Στις 12 Οκτωβρίου 2023, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με το κατά πόσον η άδεια κυκλοφορίας του Ocaliva θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η διεξαγωγή και υποβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης 747-302 επιβλήθηκαν ως ειδική υποχρέωση (SOB) κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους (SOB 1) με σκοπό την επιβεβαίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για την άδεια κυκλοφορίας υπό όρους του Ocaliva.

Η μελέτη 747-302, με το 67% των προγραμματισμένων συμβάντων (μη αμελητέο ποσοστό), δεν κατέδειξε διαφορές μεταξύ των θεραπειών για τα κύρια σύνθετο τελικό σημείο του θανάτου, της μεταμόσχευσης ήπατος ή της μη αντιρροπούμενης ηπατοπάθειας για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT): Λόγος κινδύνου (HR) 1,01 (95%CI: 0,68, 1,51), τιμή p: 0,954. Όσον αφορά τους μη αντιρροπούμενους ασθενείς (οι οποίοι επί του παρόντος εξαιρούνται από την εγκεκριμένη ένδειξη) παρατηρήθηκε αριθμητική ανισορροπία υπέρ του εικονικού φαρμάκου (HR 1,22 [95%CI: 0,65, 2,28]), αν και όχι στατιστικά σημαντική. Στην υποομάδα των ασθενών με αντιρροπούμενη PBC, η οποία εμπίπτει στην τρέχουσα εγκεκριμένη ένδειξη, τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν ταυτόσημα και στα δύο σκέλη θεραπείας (21,3 % έναντι 21,7% των ασθενών που έλαβαν OCA και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, λόγος κινδύνου 0,98 [95% CI: 0,58, 1,64]). Ως εκ τούτου, η μελέτη δεν κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με OCA στα σχετικά κλινικά αποτελέσματα και σε όλο το φάσμα της σοβαρότητας των ασθενών με PBC.

Ο ΚΑΚ ισχυρίζεται ότι λόγω του πρόωγου τερματισμού της μελέτης, κυρίως λόγω «ζητημάτων εφικτότητας», η μελέτη δεν μπόρεσε να εντοπίσει το προτεινόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, κατά τη γνώμη της CHMP, είναι εξαιρετικά απίθανο η παρατηρούμενη έλλειψη επίδρασης σε σχεδόν το 70% του προβλεπόμενου αριθμού συμβάντων να είχε αντιστραφεί σε περίπτωση που η μελέτη δεν είχε τερματιστεί πρόωγα, καθώς θα αναμενόταν τουλάχιστον σταθερή τάση στα κύρια κλινικά τελικά σημεία (ακόμη και αν δεν ήταν στατιστικά σημαντική) σε περίπτωση πραγματικού κλινικού οφέλους, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία τάση.

Αναλύσεις των δευτερευόντων τελικών σημείων δείχνουν ότι μόνο συνολικά 21 (6,3%) ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη 747-302 ικανοποιούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο όπως ορίστηκε στην αρχική βασική μελέτη φάσης 3, τη μελέτη 747-301 για την ALP $<1,67 \times \text{ULN}$ και τη συνολική μείωση της χολερυθρίνης $\leq \text{ULN}$ και της ALP από την αρχική τιμή $\geq 15\%$. Επισημαίνεται ότι το ποσοστό των ανταποκρινόμενων ασθενών (ποσοστό των ασθενών που ικανοποιούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο) ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με το ποσοστό που είχε αναφερθεί προηγουμένως και αυτό

συνέβη και στα δύο σκέλη θεραπείας, με μείωση κατά περίπου 70% σε κάθε σκέλος σε σύγκριση με το αντίστοιχο σκέλος της προηγούμενης μελέτης (OCA 10,1% έναντι 2,4% εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 747-302 σε σύγκριση με το OCA 34,0% έναντι 7% εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 747-301). Δεν αναφέρθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, γεγονός που αυξάνει ακόμη περισσότερο την αβεβαιότητα σχετικά με την πραγματική αποτελεσματικότητα του OCA στη θεραπεία της PBC. Μπορεί να θεωρηθεί ότι συμμετέχοντες με υψηλότερες τιμές κατά την έναρξη δεν είναι πιθανό να επιτύχουν φυσιολογικές (ή σχεδόν φυσιολογικές) βιοχημικές τιμές ALP/BR, καθώς και ότι αναμένονται παρόμοιες απόλυτες αλλαγές στις τιμές ALP (και, ως εκ τούτου, παρόμοια οφέλη από τη θεραπεία). Ωστόσο, η πραγματική σημασία των παρατηρούμενων ποσοτικών μειώσεων των τιμών ALP/BR με το Ocaliva και οι αλλαγές στους δείκτες ίνωσης παραμένουν αβέβαιες απουσία συσχέτισης με τα κλινικά αποτελέσματα.

Ελήφθησαν υπόψη πρόσθετα δεδομένα, μεταξύ άλλων από τέσσερις μελέτες με αποδεικτικά στοιχεία που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες και από τη μακροχρόνια επέκταση της ασφάλειας (LTSE) της βασικής δοκιμής φάσης 3, τα οποία υποστήριξαν την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (MAA) (μελέτη 747-301). Στις εν λόγω μελέτες παρατηρήθηκαν ποσοστά κινδύνου που ευνοούν το OCA, αν και με μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης. Ωστόσο, η απόκλιση των δεδομένων που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες από τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στην ελεγχόμενη δοκιμή θεωρείται ότι οφείλεται στην έλλειψη τυχαιοποιημένης σύγκρισης με πολύ υψηλό κίνδυνο υπολειμματικής σύγχυσης στο αρχικό ισοζύγιο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ως εκ τούτου, συνολικά, τα αποτελέσματα που υποβλήθηκαν από τις προαναφερόμενες μελέτες/αναλύσεις εξωτερικού ελέγχου (EC), με βάση δεδομένα που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες, δεν θεωρούνται αξιόπιστα αποδεικτικά στοιχεία επαρκή για την αντιμετώπιση των αρνητικών αποτελεσμάτων μιας διπλά τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής. Ως εκ τούτου, οι εν λόγω άλλες μελέτες και τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες (RWE) θεωρούνται μόνο συμπληρωματικά και διερευνητικά, αλλά δεν επαρκούν για να καταδειχθεί η κλινική αποτελεσματικότητα του Ocaliva.

Εν ολίγοις, η θεραπεία με OCA κατέδειξε μείωση των επιπέδων ALP (και χολερυθρίνης), παρόλο που η επίδραση αυτή είναι περιορισμένου μεγέθους και η κλινική σημασία της δεν έχει ακόμη καταδειχθεί, ιδίως εάν ληφθεί υπόψη ότι η δοκιμή επιβεβαίωσης δεν κατάφερε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με OCA στα κλινικά αποτελέσματα.

Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται και από την AHEG, η οποία συγκλήθηκε κατά τη διάρκεια της τρέχουσας διαδικασίας. Οι εμπειρογνώμονες έκριναν ότι η κλινική σημασία (όσον αφορά την ιστολογική βελτίωση ή την κλινική έκβαση) των βιοχημικών αλλαγών που προκαλούνται από το Ocaliva δεν έχει ακόμη καταδειχθεί και, ως εκ τούτου, ότι θα χρειάζονταν πρόσθετα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα για τον προσδιορισμό της κλινικής επίδρασης του Ocaliva και της συσχέτισής του με τις βιοχημικές αλλαγές.

Από την άποψη της ασφάλειας, η μελέτη 747-302, παρόμοια με τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν για την MAA και το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Ocaliva, έδειξε υψηλά ποσοστά εμφάνισης όλων των τύπων ανεπιθύμητων συμβάντων που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία (TEAE), παρόμοια στη θεραπεία με OCA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με OCA παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση TEAE, σοβαρών TEAE, TEAE που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας και TEAE που οδήγησαν σε θάνατο, τόσο στον γενικό πληθυσμό ασφάλειας όσο και στην υποομάδα ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια. Επιπλέον, τα υψηλότερα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με OCA για ορισμένα σχετικά ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος (AESI), όπως καρδιαγγειακά συμβάντα [συμπεριλαμβανομένων των κριθέντων σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων (MACE)], νεφρικών συμβάντων [συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης (AKI)], φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης (DILI) και συμβάντων πυλαίας υπερτασικής γαστροπάθειας, μεταμόσχευσης ήπατος και κρίσιμων συμβάντων θανάτου, τόσο στον συνολικό πληθυσμό ασφάλειας όσο και στο υποσύνολο ασθενών με αντιρροπούμενη νόσο, εξακολουθούν να αποτελούν πηγή

ανησυχίας. Πρόσθετες αναλύσεις με βάση την ηλικία (<65 και ≥65) κατέδειξαν χειρότερο προφίλ ανεκτικότητας και ασφάλειας στο υποσύνολο του ηλικιωμένου πληθυσμού. Σύμφωνα με τα προηγούμενα ευρήματα, καταδείχθηκε αρνητική επίδραση στον κνησμό, βασικό σύμπτωμα της PBC. Ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη TEAE, με υψηλότερη επίπτωση στην ομάδα του OCA (78,6%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (51,2 %). Παρόμοια στοιχεία παρατηρήθηκαν στο υποσύνολο των αντιρροπούμενων ασθενών (79% Ocaliva έναντι 51% εικονικού φαρμάκου).

Συνολικά, οι προσδιορισθέντες κίνδυνοι για τον πληθυσμό PBC, για τους οποίους ενδείκνυται το Ocaliva, έχουν επιβεβαιωθεί στην περιορισμένη, κατά τα άλλα, ασυμπτωματική ή πρώιμη φάση της PBC. Το προφίλ ασφάλειας του Ocaliva θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτό μόνο πριν από ένα σαφώς αποδεδειγμένο κλινικό όφελος τροποποιητικό της νόσου. Καθώς η μελέτη απέτυχε και τα δεδομένα από κοόρτες που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με κίρρωση, πυλαία υπέρταση και αυξημένη χολερυθρίνη στους οποίους χορηγήθηκε Ocaliva (De Vincentis, 2022¹), ο KAK πρότεινε τον περαιτέρω περιορισμό των αποτελεσμάτων της μελέτης σε έναν υποπληθυσμό που περιορίζεται σε πρώιμο στάδιο των λευκοκυττάρων (δηλαδή, με αποκλεισμό ασθενών με κλινικές ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης και διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση που η συνολική χολερυθρίνη αυξηθεί πάνω από 1,5 mg/ημέρα) για τον οποίο ισχυρίζεται ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου θα ήταν θετική. Σε περίπτωση που πληρούνται αυτός ο κανόνας διακοπής, θα έπρεπε να περιλαμβάνεται σύσταση στους θεράποντες ιατρούς να διερευνούν για κλινικές ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης και να διακόπτουν μόνιμα τη θεραπεία όταν αυτή ανιχνεύεται.

Ενώ και σε αυτόν τον υποπληθυσμό έχει παρατηρηθεί η γνωστή μείωση της ALP και άλλων βιοδεικτών, η εκ των υστέρων ανάλυση αποτελεσματικότητας με τη χρήση του ανωτέρω περιορισμένου πληθυσμού δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον θάνατο, τη μεταμόσχευση ήπατος ή τη μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), η οποία επίσης υποστηρίχθηκε από τους εμπειρογνώμονες της AHEG, οι οποίοι δήλωσαν ότι η επιβεβαιωτική δοκιμή 747-302 δεν επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του Ocaliva βάσει μετρήσεων των κλινικών εκβάσεων σε κανένα υποσύνολο του συμπεριλαμβανομένου πληθυσμού ασθενών.

Επίσης, προς στήριξη της παρούσας πρότασης υποβλήθηκαν συγκριτικά δεδομένα ασφάλειας στα περιορισμένα υποσύνολα ασθενών με PBC χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς κλινικές ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης ή κάποιο προηγούμενο συμβάν μη αντιρροπούμενης νόσου. Ενώ ο αριθμός των ΑΕ ήταν συνολικά χαμηλός σε αυτά τα υποσύνολα λόγω του μειωμένου μεγέθους δείγματος (n=68 OCA έναντι n=61 εικονικού φαρμάκου), παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες των συμβάντων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με OCA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως και στον πληθυσμό που αντιστοιχεί στην ένδειξη που έχει εγκριθεί επί του παρόντος. Επιπλέον, έχει επιβεβαιωθεί αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένων των MACE), της ηπατικής DILI, των νεφρικών συμβάντων, των συμβάντων νέκρωσης μοσχεύματος και της ανεπαρκούς ανεκτικότητας της θεραπείας, τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης όσο και στην περιορισμένη υποομάδα πρώιμου σταδίου, η οποία αντικατοπτρίζει τα προηγούμενα ευρήματα από την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, καθώς επρόκειτο για ανάλυση βάσει δεδομένων η οποία περιλάμβανε ένα περιορισμένο υποσύνολο των ατόμων με PBC πρώτου σταδίου της μελέτης 747-302, η ερμηνεία των αναφερόμενων αποτελεσμάτων παρεμποδίζεται.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο KAK πρότεινε επίσης την προσθήκη εναλλακτικού κανόνα διακοπής της θεραπείας για την οριστική διακοπή του Ocaliva εάν, μετά από 12 μήνες θεραπείας, δεν παρατηρηθεί μείωση της ALP σε προκαθορισμένα επίπεδα. Αυτός ο κανόνας διακοπής δεν έγινε δεκτός, καθώς η CHMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η ALP δεν αποτελεί επικυρωμένο βιοδείκτη για την

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.

αποτελεσματικότητα στην κλινική έκβαση του Ocaliva. Συνολικά, με βάση τα ανωτέρω, ο περιορισμός στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών, σε συνδυασμό με τους κανόνες διακοπής με βάση τα επίπεδα χολερυθρίνης ή ALP, δεν έγιναν αποδεκτοί από την CHMP για την υποστήριξη θετικού ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου. Ουσιαστικά, όπως προαναφέρθηκε, η μελέτη 747-302 δεν κατάφερε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας OCA στα σχετικά κλινικά αποτελέσματα και σε ολόκληρο το φάσμα των ασθενών με PBC.

Επιπλέον, η προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη δεν κρίθηκε αποδεκτή για τους ακόλουθους λόγους:

1) δεν καταδείχθηκε σαφές κλινικό όφελος στην υποομάδα των ασθενών με πρώιμο στάδιο της νόσου

2) οι κίνδυνοι για την ασφάλεια ήταν ήδη εμφανείς στον συγκεκριμένο υποπληθυσμό

3) η έναρξη της θεραπείας με Ocaliva στους εν λόγω ασθενείς θα συνεπαγόταν την έκθεση αυτής της «λιγότερο επηρεαζόμενης» υποομάδας στο γνωστό προφίλ ασφάλειας του Ocaliva για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αλλά με αβέβαιη αποτελεσματικότητα. Ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του Ocaliva εκφράστηκαν επίσης από τους εμπειρογνώμονες της AHEG, οι οποίοι ανησυχούσαν για την απουσία επαρκών δεδομένων για τον καθορισμό ενός πληθυσμού ασθενών που πιθανότατα θα ανεχόταν καλύτερα το Ocaliva.

Οι εμπειρογνώμονες θεώρησαν επίσης ότι η μέθοδος RWE δεν παρείχε επαρκή διασφάλιση αποδεκτού προφίλ ασφάλειας λαμβανομένων υπόψη των γνωστών αδυναμιών δεδομένων που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες, όπως η μεροληψία επιλογής και αναφοράς.

Επιπλέον, δεδομένου του μακροχρόνιου φυσικού ιστορικού της νόσου, το οποίο απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία, της έλλειψης επαρκών στοιχείων για την υποστήριξη του κλινικού οφέλους του Ocaliva και των μη αμελητέων κινδύνων για την ασφάλεια, η έκθεση ασθενών με πρώιμο στάδιο PBC δεν είναι αποδεκτή.

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο της αποτυχημένης επιβεβαιωτικής μελέτης 747-302, το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και των δεδομένων που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες δεν επιβεβαιώνουν το κλινικό όφελος του Ocaliva στην εγκεκριμένη ένδειξη του ούτε στον προτεινόμενο πληθυσμό-στόχο που περιορίζεται στην υποομάδα ασθενών χωρίς κλινικά αποδεικτικά στοιχεία πυλαίας υπέρτασης ή με χαμηλότερη χολερυθρίνη ή περιορισμένη μείωση της ALP μετά από 12 μήνες θεραπείας. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών δοκιμών και των δεδομένων που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες, καθώς και τις απόψεις των εκπροσώπων των ασθενών και τις απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομώνων σε μια ad hoc συνεδρίαση και τις γραπτές παρεμβάσεις που ελήφθησαν από τρίτα μέρη, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του Ocaliva δεν τεκμηριώνεται και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Ocaliva είναι αρνητική.

Μολονότι ο ΚΑΚ θεωρεί ότι στο μέλλον μπορεί να διεξαχθεί μελέτη που χρησιμοποιεί ένα στοχευόμενο πλαίσιο δοκιμής με στόχο την παροχή περαιτέρω δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Ocaliva, αυτό δεν επηρεάζει το συμπέρασμα που βασίζεται στα διαθέσιμα επί του παρόντος δεδομένα.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η συνέχιση της παροχής του Ocaliva σε ασθενείς που υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπεία και οι οποίοι φαίνεται, κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού, να επωφελούνται από τη θεραπεία με ομπετιχολικό οξύ, ο ΚΑΚ πρότεινε να διατηρηθεί προσωρινά η άδεια κυκλοφορίας με τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος, ώστε να αντικατοπτρίζεται το γεγονός ότι η θεραπεία θα προορίζεται αποκλειστικά για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αυτό, ωστόσο, δεν αποτελεί επιλογή λαμβάνοντας υπόψη το σαφές συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική. Η CHMP επισήμανε ότι, όταν η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου έχει ανακληθεί, υπάρχουν διατάξεις *lex specialis* στη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (άρθρο 117 παράγραφος 3 της οδηγίας

2011/83/EK) σχετικά με τη δυνατότητα να επιτραπεί η συνέχιση της προμήθειας μετά την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας, εάν αυτό κριθεί σκόπιμο από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP εξέτασε τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Ocaliva.
- Η CHMP επανεξέτασε τα αποτελέσματα της μελέτης 747-302 (κοβάλτιο) που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της ειδικής υποχρέωσης (SOB#1) δυνάμει του άρθρου 14 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, με σκοπό την επιβεβαίωση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για την άδεια κυκλοφορίας υπό όρους του Ocaliva.
- Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο προφορικής επεξήγησης, τις απόψεις των εκπροσώπων των ασθενών, καθώς και τις απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων σε ad hoc συνεδρίαση και τις γραπτές παρεμβάσεις που ελήφθησαν από τρίτα μέρη.
- Η CHMP επεσήμανε ότι στη μελέτη 747-302 δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος από τη θεραπεία με το Ocaliva, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου.
- Η CHMP έκρινε ότι, στο πλαίσιο της αποτυχημένης μελέτης επιβεβαίωσης 747-302, το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και δεδομένα που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες δεν επιβεβαιώνουν το κλινικό όφελος του Ocaliva στην εγκεκριμένη ένδειξη του φαρμάκου ούτε στον προτεινόμενο πληθυσμό-στόχο, το οποίο περιορίζεται στην υποομάδα ασθενών χωρίς κλινική τεκμηρίωση πυλαίας υπέρτασης ή με χαμηλότερη χολερυθρίνη ή περιορισμένη μείωση της ALP μετά από 12 μήνες θεραπείας.
- Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του Ocaliva δεν είναι τεκμηριωμένη και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Ocaliva δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας του Ocaliva θα πρέπει να ανακληθεί(-ούν).