

Medicamento con autorización anulada

Anexo
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En el momento de la autorización de comercialización de Ocaliva (OCA), seguía habiendo incertidumbre sobre la medida en que los cambios observados en los parámetros de laboratorio (niveles de fosfatasa alcalina [FA] y bilirrubina [BR]) se correlacionaban con los resultados clínicos. Se impuso la realización del estudio 747-302 (también conocido como COBALT) para mitigar esta incertidumbre.

En octubre de 2023, el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) consideró que el estudio 747-302 no había demostrado el beneficio clínico de Ocaliva en el espectro de pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). En este contexto, el CHMP consideró además que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el titular de la autorización de comercialización (TAC), incluida la restricción de la indicación a pacientes con enfermedad menos grave, eran insuficientes en el marco de una modificación para cambiar a una autorización de comercialización completa en ese momento. El CHMP consideró que estos resultados, que indicaban una posible falta de eficacia y un empeoramiento del perfil de seguridad, suscitaban serias dudas sobre si los beneficios de Ocaliva seguían siendo superiores a sus riesgos en la indicación autorizada.

El 12 de octubre de 2023, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de Ocaliva.

Resumen general de la evaluación científica

La realización del estudio 747-302 y la presentación de sus resultados se impusieron como una obligación específica (SOB) en el momento de la concesión de la autorización condicional de comercialización (SOB 1) con el fin de confirmar una relación beneficio-riesgo favorable para la autorización condicional de comercialización de Ocaliva.

El estudio 747-302, con el 67 % de los acontecimientos previstos (una proporción no despreciable), no mostró diferencias entre los tratamientos en cuanto al criterio de valoración principal combinado de muerte, trasplante de hígado o descompensación hepática para la población por intención de tratar (IT): Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR): 1,01 (IC del 95 %: 0,68-1,51); valor de *p*: 0,954. En los pacientes descompensados (actualmente excluidos de la indicación autorizada) se observó un desequilibrio numérico a favor del placebo (HR: 1,22 [IC del 95 %: 0,65-2,28]), aunque no estadísticamente significativo. En el subgrupo de pacientes con CBP compensada, que se encuentra dentro de la indicación autorizada actualmente, los resultados fueron casi idénticos en ambos grupos de tratamiento (21,3 % frente al 21,7 % con OCA y placebo, respectivamente; HR: 0,98 [IC del 95 %: 0,58-1,64]). Por lo tanto, el estudio no demostró ninguna eficacia del tratamiento con OCA en los resultados clínicos de interés, teniendo en cuenta todo el espectro de gravedad de los pacientes con CBP.

El TAC afirma que, debido a la finalización prematura del estudio por «problemas de viabilidad», el estudio carecía de potencia estadística suficiente para detectar el efecto del tratamiento propuesto. Sin embargo, en opinión del CHMP, es muy poco probable que la falta de efecto observada con casi el 70 % del número previsto de acontecimientos hubiera podido revertirse si el estudio no se hubiera finalizado de forma prematura, ya que se habría esperado al menos una tendencia constante en los criterios de valoración clínicos principales (aunque no fuera estadísticamente significativa) en caso de un beneficio clínico real, pero no se observó ninguna tendencia.

Los análisis de los criterios de valoración secundarios indican que solo un total de 21 (6,3 %) pacientes incluidos en el estudio 747-302 cumplieron el criterio de valoración principal definido en el estudio fundamental inicial de fase III 747-301, correspondiente a una FA <1,67 veces el límite superior de la normalidad, una bilirrubina total ≤LSN y una disminución de la FA ≥15 % con respecto al valor inicial. Cabe señalar que la tasa de pacientes con respuesta (proporción de pacientes que cumplieron el

criterio de valoración principal) fue sustancialmente menor que la notificada anteriormente y esto sucedió en ambos grupos de tratamiento, con una reducción de aproximadamente el 70 % en cada grupo en comparación con el grupo respectivo del estudio anterior (10,1 % con OCA frente al 2,4 % con placebo en el estudio 747-302, en comparación con el 34,0 % con OCA frente al 7 % con placebo en el estudio 747-301). No se notificaron diferencias estadísticamente significativas, lo que añade aún más incertidumbres a la eficacia real de OCA en el tratamiento de la CBP. Podría considerarse que es poco probable que los sujetos con valores de partida más altos alcancen unos valores bioquímicos normales (o casi normales) de FA/BR, y que se esperan cambios absolutos similares en los valores de FA (y, por tanto, unos beneficios similares del tratamiento); sin embargo, el significado real de las reducciones cuantitativas observadas de los valores de FA/BR con Ocaliva y los cambios en los indicadores de fibrosis sigue siendo incierto en ausencia de correlación con los resultados clínicos.

Se tuvieron en cuenta otros datos, incluidos los de cuatro estudios de datos de la vida real y la extensión de seguridad a largo plazo del ensayo fundamental de la fase III que respaldó la solicitud de autorización de comercialización (estudio 747-301). En esos estudios se observaron HR favorables a OCA, aunque con amplios intervalos de confianza. Sin embargo, se considera que la divergencia de los datos de la vida real con respecto a los resultados observados en el ensayo controlado se debe a la falta de una comparación aleatoria, con un riesgo muy elevado de confusión residual en el equilibrio inicial y durante el seguimiento. Por lo tanto, en conjunto, los resultados presentados en los estudios/análisis de control externo antes mencionados, basados en datos de la vida real, no se consideran pruebas sólidas suficientes para superar los resultados negativos de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Por lo tanto, estos otros estudios y los datos de la vida real disponibles se consideran solo complementarios y exploratorios, pero no suficientes para demostrar la eficacia clínica de Ocaliva.

En resumen, el tratamiento con OCA ha demostrado reducir los niveles de FA (y bilirrubina), aunque este efecto es de escasa magnitud y su importancia clínica sigue pendiente de demostración, en particular teniendo en cuenta que el ensayo confirmatorio no ha logrado demostrar la eficacia del tratamiento con OCA en los resultados clínicos.

Esta conclusión es compartida por el grupo *ad hoc* de expertos convocado durante el procedimiento actual. Los expertos consideraron que quedaba por demostrar la pertinencia clínica (en términos de mejora histológica o resultado clínico) de los cambios bioquímicos inducidos por Ocaliva y, por tanto, que se necesitarían datos adicionales sobre los resultados clínicos para determinar el efecto clínico de Ocaliva y su correlación con los cambios bioquímicos.

Desde el punto de vista de la seguridad, el estudio 747-302, al igual que los datos evaluados para la solicitud de autorización de comercialización y el perfil de seguridad conocido de Ocaliva, mostró tasas de incidencia elevadas de todos los tipos de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST), similares en el grupo de tratamiento con OCA y en el grupo de placebo. Los pacientes tratados con OCA mostraron una mayor incidencia de AAST, de AAST graves, de AAST que motivaron la suspensión del tratamiento y de AAST que provocaron la muerte, tanto en la población general de seguridad como en el subgrupo de pacientes con hepatopatía compensada. Además, siguen siendo motivo de preocupación las tasas más altas observadas en los pacientes tratados con OCA de algunos acontecimientos adversos de interés especial (AAIE) pertinentes, como acontecimientos cardiovasculares (incluidos los acontecimientos cardíacos adversos graves [MACE] validados), acontecimientos renales (incluida la lesión renal aguda [LRA]), acontecimientos validados de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) y gastropatía hipertensiva portal, trasplante hepático y muerte, tanto en la población general de seguridad como en el subgrupo de pacientes con enfermedad compensada. Otros análisis basados en la edad (<65 y ≥65 años) indicaron un empeoramiento de la tolerabilidad y del perfil de seguridad en el subgrupo de edad avanzada. En consonancia con las conclusiones anteriores, se demostró un efecto negativo sobre el prurito, un síntoma clave de la CBP.

Este fue el AAST notificado con mayor frecuencia, con una mayor incidencia en el grupo de tratamiento con OCA (78,6 %) que en el del placebo (51,2 %). Se observaron cifras similares en el subgrupo de pacientes con enfermedad compensada (79 % con Ocaliva frente al 51 % con placebo).

En general, los riesgos identificados en la población con CBP, para la que está indicado Ocaliva, se han confirmado en el subgrupo restringido de CPB en fase inicial o por lo demás asintomática. El perfil de seguridad de Ocaliva solo se consideraría aceptable frente a un beneficio clínico modificador de la enfermedad claramente demostrado. Dado que el estudio fracasó y que los datos de cohortes de la vida real han demostrado un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos en pacientes con cirrosis, hipertensión portal y elevación de la bilirrubina tratados con Ocaliva (De Vincentis, 2022¹), el TAC propuso limitar más aún los resultados del estudio a una subpoblación restringida con CBP en fase inicial (es decir, excluyendo a los pacientes con datos clínicos de hipertensión portal e interrumpiendo el tratamiento si la bilirrubina total aumentaba por encima de 1,5 mg/d), en la que afirman que la relación beneficio-riesgo sería positiva. En caso de que se cumpliera esta norma de interrupción del tratamiento, se habría aconsejado a los médicos responsables del tratamiento, a través del RCP, que investigaran la presencia de signos clínicos de hipertensión portal y que suspendieran el tratamiento de forma permanente en caso de detectarlos.

Aunque también en esta subpoblación se ha observado la reducción conocida de FA y otros biomarcadores, el análisis de eficacia *a posteriori* en la población restringida anteriormente mencionada no pudo confirmar una diferencia estadísticamente significativa en términos de muerte, trasplante de hígado o descompensación hepática en comparación con el grupo de placebo (HR = 0,62, IC: 0,25-1,55), que también contó con el apoyo del grupo *ad hoc* de expertos, que declararon que el ensayo confirmatorio 747-302 no confirmó la eficacia de Ocaliva de acuerdo con las medidas de resultados clínicos en ninguno de los subgrupos de la población de pacientes incluida.

Asimismo, se han presentado datos comparativos de seguridad en los subgrupos restringidos de pacientes con CBP sin cirrosis o con cirrosis compensada sin signos clínicos de hipertensión del portal o con un episodio previo de descompensación para apoyar esta propuesta. Aunque el número total de acontecimientos adversos fue bajo en estos subgrupos debido al menor tamaño de la muestra (n = 68 con OCA frente a n = 61 con placebo), se observaron frecuencias más altas de los acontecimientos en los pacientes tratados con OCA en comparación con el placebo, de forma similar a lo observado en la población correspondiente a la indicación autorizada actualmente. Además, se ha confirmado un aumento de los casos de episodios cardiovasculares (incluidos los MACE), LHIF, episodios renales, episodios de muerte asociados a trasplante y mala tolerabilidad del tratamiento, tanto en la población general del estudio como en el subgrupo restringido con CBP en fase inicial, lo que refleja los resultados anteriores de la solicitud de autorización de comercialización. Además, dado que se trataba de un análisis basado en datos que incluía un subgrupo limitado de sujetos con CBP en fase inicial del estudio 747-302, la interpretación de los resultados notificados se ve obstaculizada.

El TAC también propuso la adición de una regla alternativa de suspensión durante el procedimiento para que Ocaliva se suspendiera definitivamente si, después de 12 meses de tratamiento, no se demostraba una reducción de la FA hasta unos valores predefinidos. No se aceptó esta regla de suspensión, ya que el CHMP consideró que, sobre la base de los datos disponibles, la FA no es un biomarcador validado de la eficacia en el resultado clínico de Ocaliva. En general, sobre la base de lo anterior, el CHMP no aceptó la restricción a esta población de pacientes ni las reglas de interrupción basadas en los valores de bilirrubina o FA para respaldar una relación beneficio-riesgo positiva. Básicamente, como se ha mencionado con anterioridad, el estudio 747-302 no demostró ninguna

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 (presentación en póster). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, EE. UU., 2022.

eficacia del tratamiento con OCA en los resultados clínicos pertinentes en el espectro de pacientes con CBP.

Además, la indicación restringida propuesta no se consideró aceptable por las siguientes razones:

- 1) no se demostró un beneficio clínico claro en el subgrupo de pacientes con enfermedad en fase inicial;
- 2) los riesgos para la seguridad ya eran evidentes en esta subpoblación;
- 3) el inicio del tratamiento con Ocaliva en estos pacientes se traduciría en una exposición más prolongada de este subgrupo «menos afectado» al perfil de seguridad conocido de Ocaliva, pero con una eficacia incierta. El grupo *ad hoc* de expertos también respaldó las reservas relativas a la seguridad de Ocaliva y expresaron su preocupación por la ausencia de datos suficientes para definir una población de pacientes que probablemente toleraría mejor Ocaliva.

Los expertos también consideraron que los datos de la vida real no ofrecían garantías suficientes de un perfil de seguridad aceptable, teniendo en cuenta las deficiencias conocidas de este tipo de datos, como los sesgos de selección y de notificación.

Además, dada la larga evolución natural de la enfermedad que requiere tratamiento a largo plazo, la falta de pruebas suficientes para respaldar el beneficio clínico de Ocaliva y los riesgos de seguridad no despreciables, no se considera aceptable exponer a los pacientes con CBP en fase inicial.

En conclusión, en el contexto del estudio confirmatorio fallido 747-302, la totalidad de los datos disponibles a partir de ensayos clínicos y datos de la vida real no confirman el beneficio clínico de Ocaliva en su indicación autorizada ni en la población destinataria propuesta restringida al subgrupo de pacientes sin signos clínicos de hipertensión portal, con una concentración menor bilirrubina o con una reducción limitada de la FA tras 12 meses de tratamiento. Por consiguiente, teniendo en cuenta la totalidad de los datos disponibles, incluidos los ensayos clínicos y los datos de la vida real, así como las opiniones de los representantes de los pacientes y las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes en una reunión *ad hoc* y las intervenciones por escrito recibidas de terceros, el CHMP concluyó que no se ha establecido la eficacia de Ocaliva y, por tanto, que la relación beneficio-riesgo de Ocaliva es negativa.

Aunque el TAC entiende que en el futuro se puede realizar un estudio que emplee un marco de emulación de estudios de destino con el fin de proporcionar más datos sobre la eficacia y la seguridad de Ocaliva, esto no influye en la conclusión basada en los datos disponibles en la actualidad.

Con el fin de garantizar la continuidad del suministro de Ocaliva a los pacientes que se encuentran actualmente en tratamiento y que, en opinión del médico tratante, parecen beneficiarse del tratamiento con ácido obeticolico, el TAC propuso que la autorización de comercialización se mantuviera temporalmente con modificaciones de la información del producto para reflejar que el tratamiento estaría reservado a este grupo de pacientes. Sin embargo, esta no es una opción aceptable, habida cuenta de la clara conclusión de que la relación beneficio-riesgo es negativa. El CHMP señaló que, cuando se ha revocado la autorización de comercialización de un medicamento, existen disposiciones *lex specialis* en la legislación de la Unión Europea (artículo 117, apartado 3, de la Directiva 2011/83/CE) relativas a la posibilidad de continuar el suministro después de la revocación de la autorización de comercialización, en caso de que las autoridades nacionales competentes lo consideren oportuno.

Dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP evaluó el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Ocaliva.
- El CHMP revisó los resultados del estudio 747-302 (COBALT), que se llevó a cabo como obligación específica (SOB 1) de conformidad con el artículo 14, letra a), del Reglamento (CE) n.º 726/2004, con el objetivo de confirmar una relación beneficio-riesgo favorable para la autorización condicional de comercialización de Ocaliva.
- El CHMP también tuvo en cuenta todos los datos disponibles, incluidas las respuestas presentadas por el titular de la autorización de comercialización (TAC) por escrito y durante una explicación oral, las opiniones de los representantes de los pacientes, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes en una reunión *ad hoc* y las intervenciones por escrito recibidas de terceros.
- El CHMP señaló que en el estudio 747-302 no se observó ningún beneficio clínico del tratamiento con Ocaliva, independientemente del estadio de la enfermedad.
- El CHMP consideró que, en el contexto del estudio confirmatorio fallido 747-302, la totalidad de los datos disponibles a partir de ensayos clínicos aleatorizados y datos de la vida real no confirman el beneficio clínico de Ocaliva en su indicación autorizada ni en la población destinataria propuesta restringida al subgrupo de pacientes sin signos clínicos de hipertensión portal, con una concentración menor bilirrubina o con una reducción limitada de la FA tras 12 meses de tratamiento.
- En consecuencia, el Comité concluyó que no se ha establecido la eficacia de Ocaliva y que, por lo tanto, la relación beneficio-riesgo de Ocaliva no es favorable.

Por consiguiente, el CHMP considera que debe revocarse la autorización de comercialización de Ocaliva.