

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ocaliva (OCA) müügiloo andmise jäi püsima määramatus, kui palju korreleeruvad täheldatud laboriparameetrite (aluselise fosfataasi (ALP) ja bilirubiini (BR) tasemed) muutused kliiniliste tulemustega. Selle määramatuse leevendamiseks korraldati uuring 747-302 (COBALT).

Oktoobris 2023 leidis inimravimite komitee, et uuring 747-302 ei tõendanud Ocaliva kliinilist kasulikkust primaarse biliaarse kolangiidiga patsientide spektris. Selles kontekstis leidis inimravimite komitee ka, et müügiloo hoidja pakutud riskivähendusmeetmeid, näiteks näidustuse piiramist kergema haiguskuluga patsientidele, peeti müügiloo muutmise raames ebapiisavaks, et muuta see täielikuks müügilooks. Inimravimite komitee leidis, et need tulemused, mis näitasid võimalikku efektiivsuse puudumist ja halvenevat ohutusprofiili, tekitasid suuri kahtlusi, kas Ocaliva kasulikkus heakskiidetud näidustusel on endiselt suurem kui selle riskid.

12. oktoobril 2023 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt ameti arvamust, kas Ocaliva müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Uuringu 747-302 tegemine ja tulemuste esitamine oli tingimusliku müügiloo andmise ajal erikohustus, eesmärgiga kinnitada Ocaliva tingimusliku müügiloo jaoks soodsat kasulikkuse ja riski suhet.

Uuringus 747-302 ei ilmnunud ravimeetodite vahel 67% kavandatud juhtudest (mittetühine osa) ravikavatsuslikus populatsioonis esmaste kombineeritud tulemusnäitajate erinevusi (surm, maksasiirdamine või maksa dekompensatsioon): riskitiheduste suhe (HR) 1,01 (95% usaldusvahemik: 0,68; 1,51), p-väärtus: 0,954. Dekompenseeritud patsientidel (praegu heakskiidetud näidustusega hõlmamata) täheldati arvulist ebatasakaalu platseebo kasuks (HR 1,22; [95% usaldusvahemik: 0,65; 2,28]), kuigi see ei ole statistiliselt oluline. Kompenseeritud primaarse biliaarse kolangiidiga patsientide alarühmas, mida praegu hõlmab heakskiidetud näidustus, olid tulemused mõlemas ravirühmas peaaegu identsed (21,3% OCA ja 21,7% platseebo, HR 0,98 [95% usaldusvahemik: 0,58; 1,64]). Seega ei tõendanud uuring OCA-ravi efektiivsust asjakohaste kliiniliste tulemuste ja primaarse biliaarse kolangiidiga patsientide haiguse raskusastmete spektris.

Müügiloo hoidja väidab, et uuringu ennetähtaegse lõpetamise tõttu, nimelt teostatavusprobleemide tõttu, ei suutnud uuring avastada kavandatud ravitoimet. Inimravimite komitee arvates on siiski väga ebatõenäoline, et täheldatud toime puudumist ligi 70%-l sündmuste kavandatud arvust oleks saanud ümber pöörata, kui uuringut ei oleks ennetähtaegselt lõpetatud, sest tegeliku kliinilise kasulikkuse korral oleks eeldatav vähemalt järjepidev suundumus peamistes kliinilistes tulemusnäitajates (isegi kui see ei ole statistiliselt oluline), kuid sellist suundumust ei täheldatud.

Teiseste tulemusnäitajate analüüs näitavad, et kokku ainult 21 (6,3%) patsienti uuringus 747-302 osalenutest saavutas esmase tulemusnäitaja, nagu on määratletud algses III faasi keskses registreerimisuurinus 747-301, milles ALP oli $<1,67 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiin $\leq \text{ULN}$ ning ALP vähenes algväärtusest $\geq 15\%$. Tuleb märkida, et ravivastusega patsientide osakaal (esmase tulemusnäitaja saavutanud patsientide osakaal) oli oluliselt väiksem kui varem teatatud ning see oli nii mõlemas ravirühmas: mõlemas vähenes see ligikaudu 70% (uurinus 747-302 OCA 10,1% ja platseebo 2,4% ning uurinus 747-301 OCA 34,0% ja platseebo 7%). Statistiliselt olulisi erinevusi ei teatatud, mis suurendas veelgi määramatust OCA tegeliku efektiivsuse suhtes primaarse biliaarse kolangiidi ravis. Võib arvestada, et suurema algväärtusega osalejad tõenäoliselt ei saavuta normaalseid (või peaaegu normaalseid) biokeemilisi ALP/BR-väärtusi ning eeldatakse sarnaseid ALP-väärtuste absoluutmuutusi (ja seega sarnast ravi kasulikkust), kuid Ocalivaga täheldatud ALP/BR-väärtuste kvantitatiivse vähenemise ja fibroosinäitajate muutuste tegelik tähendus on endiselt määramatu, sest puudub korrelatsioon kliiniliste tulemustega.

Arutati lisaandmeid, sealhulgas neljast tegelikes tingimustes saadud tõendite uuringust ja III faasi keskse registreerimisuuringu pikaajalisest ohutuse jätku-uuringust, mis toetas müügiloa taotlust (uuring 747-301). Nendes uuringutes täheldati OCA jaoks kasulikke riskitiheduste suhteid, kuigi usaldusvahemikud olid suured. Samas arvatakse, et reaalandmete ja kontrolliga uuringu tulemuste lahknevuse tingib randomiseeritud võrdluse puudumine, mille tõttu on väga suur risk, et tekivad segavad jääktegurid algväärtuse tasakaalus ja järelkontrollis. Seega ei peeta eespool nimetatud väliskontrolli esitatud uuringute/analüüside reaalandmetel põhinevaid tulemusi üldiselt usaldusväärseteks tõenditeks, mis oleksid piisavad, et ületada topeltpimedat, randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringu negatiivseid tulemusi. Sel põhjusel peetakse neid muid uuringuid ja kättesaadavaid tegelikes tingimustes saadud tõendeid ainult täiendavateks ja uurivateks, kuid need ei ole piisavad, et tõendada Ocaliva kliinilist efektiivsust.

Kokkuvõttes on tõendatud, et OCA-ravi vähendab ALP (ja bilirubiini) taset, kuigi see toime on tagasihoidlik ja selle kliiniline olulisus on veel tõendamata, eelkõige arvestades, et kinnitava uuringu kliiniliste tulemustega ei suudetud tõendada OCA-ravi efektiivsust.

Seda järeldust toetab ka käesoleva menetluse ajal kokku kutsutud ajutine eksperdirühm. Eksperdid leidsid, et Ocaliva põhjustatud biokeemiliste muutuste kliiniline asjakohasus (histoloogilise paranemise või kliinilise tulemuse seisukohast) on veel tõendamata ning seepärast on vaja täiendavaid andmeid kliiniliste tulemuste kohta, et määrata Ocaliva kliiniline toime ja selle korrelatsioon biokeemiliste muutustega.

Ohutuse seisukohast tõendati uuringus 747-302 sarnaselt müügiloa taotluse jaoks hinnatud andmetele ja Ocaliva teadaolevale ohutusprofiilile, et kõigi ravis ilmnunud kõrvalnähtude esinemissagedus oli suur ning OCA-ravi ja platseeborühma korral võrreldav. OCAga ravitud patsientidel esines nii üldises ohutuspopsulatsioonis kui ka kompenseeritud maksahaigusega patsientide alarühmas rohkem ravis ilmnunud kõrvalnähte, raskeid ravis ilmnunud kõrvalnähte, ravi katkestamist põhjustavaid ravis ilmnunud kõrvalnähte ja surma põhjustavaid ravis ilmnunud kõrvalnähte. Lisaks on endiselt problemaatiline, et OCAga ravitud patsientidel täheldati teatud asjakohaste erihuvi pakkuvate kõrvalnähtude suuremat esinemissagedust, näiteks südame-veresoonkonna nähud (sh raskest kardiovaskulaarsed kõrvalnähud), neerunähud (sh äge neerukahjustus), ravimi põhjustatud maksakahjustus ja portaalse hüpertensiivse gastropaatia juhtumid, maksasiirdamine ja surmajuhtumid nii üldises ohutuspopsulatsioonis kui ka kompenseeritud haigusega patsientide alamrühmas. Vanusel (<65 ja ≥65) põhinevad lisaanalüüsid näitasid eakate patsientide alamrühmas halvemat taluvus- ja ohutusprofiili. Kooskõlas varasemate leidudega tõendati negatiivne mõju kihelusele, mis on primaarse biliaarse kolangiidi üks peamisi sümptomeid. See oli kõige sagedamini teatatud ravis ilmnunud kõrvalnäht, mille esinemissagedus oli OCA rühmas suurem (78,6%) kui platseeborühmas (51,2%). Sarnaseid näitajaid täheldati kompenseeritud patsientide alarühmas (Ocaliva 79% ja platseebo 51%).

Üldiselt on primaarse biliaarse kolangiidi populatsioonis, mille korral Ocaliva on näidustatud, tuvastatud riskid kinnitatud üksnes asümptomaatilise või varajase staadiumi primaarse biliaarse kolangiidi alarühmas. Ocaliva ohutusprofiili peetakse vastuvõetavaks ainult siis, kui on selgelt tõendatud haiguse kulgu modifitseeriv kliiniline kasulikkus. Et uuring ebaõnnestus ja tegelike kohortide andmed on tõendanud, et Ocalivaga ravitud patsientidel, kellel on tsirroos, portaalhüpertensioon ja kõrgenenud bilirubiinitase (De Vincentis, 2022¹), on suurenenud maksanähtude risk, tegi müügiloa hoidja ettepaneku piirata uuringu tulemusi ainult alampopulatsioonile, kellel on varajase staadiumi primaarne biliaarne kolangiit (st jättes välja patsiendid, kellel on kliiniliselt tõendatud portaalhüpertensioon, ja katkestades ravi, kui üldbilirubiin suureneb üle 1,5 mg/d), milles nad väidavad, et kasulikkuse ja riski suhe on positiivne. Kui see peatamisreegel on täidetud, soovitaks ravimi omaduste kokkuvõte

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.

raviarstidel uurida portaalhüpertensiooni kliinilisi tõendeid ja lõpetada selle avastamisel ravi püsivalt.

Kuigi ka selles alapopulatsioonis täheldati teadaolevat ALPi ja teiste biomarkerite vähenemist, ei kinnitanud efektiivsuse järelanalüüs, mis kasutas eelnimetatud piiratud populatsiooni, surmajuhtumite, maksasiirdamise või maksa dekompanseerimise statistiliselt olulist erinevust võrreldes platseeborühmaga (HR = 0,62, usaldusvahemik: 0,25; 1,55), mida toetasid ka ajutise eksperdirühma eksperdid, kes märkisid, et kinnitav uuring 747-302 ei kinnitanud Ocaliva efektiivsust kliiniliste tulemuste näitajate alusel kaasatud patsiendipopulatsiooni mis tahes alarühmas.

Ettepaneku toetuseks on esitatud ka võrdlevad ohutusandmed tsirroosita ja kompenseeritud tsirroosiga primaarse biliaarse kolangiidi patsientide piiratud alarühmade kohta, kellel puuduvad kliinilised tõendid portaalhüpertensiooni või varasema dekompanseerimise kohta. Kuigi kõrvalnähtude üldarv nendes alarühmades oli väike, sest valimi suurus oli väiksem (OCA n = 68 ja platseebo n = 61), täheldati OCA-ga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga juhtude suuremat esinemissagedust, sarnaselt sellega, mida täheldati praegu heakskiidetud näidustusele vastavas populatsioonis. Lisaks on kinnitatud südame-veresoonkonna nähud (sh rasked kardiovaskulaarsed kõrvalnähud), ravimi põhjustatud maksakahjustus, neerunähud, siirdamisega seotud surmajuhtude ja ravi halva talutavuse suurenemine nii uuringu üldpopulatsioonis kui ka piiratud varajase staadiumi alarühmas, mis kajastab müügiloo taotluse varasemaid tulemusi. Et see oli andmepõhine analüüs ja hõlmas ka uuringu 747-302 varajase staadiumi primaarse biliaarse kolangiidi patsientide piiratud alarühma, on teatatud tulemuste tõlgendamine raskendatud.

Müügiloo hoidja pakkus menetluse ajal välja ka alternatiivse peatamisreegli, mis tuleb lisada Ocaliva ravimiteabele, ravi lõplikuks katkestamiseks, kui pärast 12-kuulist ravi ei suudeta tõendada ALP vähenemist eelmääratletud tasemeni. Peatamisreegli ei kiidetud heaks, sest inimravimite komitee leidis kättesaadavate andmete põhjal, et ALP ei ole Ocaliva kliinilise tulemuse efektiivsuse valideeritud biomarker. Kokkuvõttes ei pidanud inimravimite komitee eelnimetatu põhjal vastuvõetavaks piiramist sellele patsiendipopulatsioonile koos peatamisreeglitega bilirubiini- või ALP-taseme alusel, et toetada positiivset kasulikkuse ja riski suhet. Otsustav oli, nagu eespool märgitud, et uuring 747-302 ei tõendanud OCA-ravi mis tahes efektiivsust asjakohaste kliiniliste tulemuste ja primaarse biliaarse kolangiidi patsientide spektris.

Lisaks ei peetud kavandatud piiratud näidustust vastuvõetavaks järgmistel põhjustel:

- 1) selget kliinilist kasulikkust ei tõendatud haiguse varajase staadiumiga patsientide alarühmas;
- 2) ohutusriskid olid selles alampopulatsioonis juba ilmsed;
- 3) Ocaliva-ravi alustamine nendel patsientidel tähendaks, et see „vähem mõjutatud“ alarühm satuks Ocaliva teadaolevasse ohutusprofiili kauemaks, kuid efektiivsus oleks määramatu. Ocaliva ohutusprobleeme kinnitasid ka ajutise eksperdirühma eksperdid, kes väljendasid ettevaatlikkust, et puuduvad piisavad andmed, et määratleda patsiendipopulatsioon, kes tõenäoliselt talub Ocalivat paremini.

Samuti leidsid eksperdid, et tegelikes tingimustes saadud tõendid ei taga piisavalt vastuvõetavat ohutusprofiili, arvestades reaalandmete teadaolevaid puudusi, näiteks valiku- ja teatamisnihet.

Lisaks, arvestades haiguse pikka loomulikku kulgu, mis vajab pikaajalist ravi, ning piisavate tõendite puudumist Ocaliva kliinilise kasulikkuse ja oluliste ohutusriskide kohta, ei ole varajase staadiumi primaarse biliaarse kolangiidi patsientidele riskide tekitamine vastuvõetav.

Kokkuvõttes ei kinnita ebaõnnestunud kinnitava uuringu 747-302 kontekstis kliiniliste uuringute kõik andmed ja reaalandmed Ocaliva kliinilist kasulikkust heakskiidetud näidustusel ega kavandatud sihtpopulatsioonis, mis piirdub selliste patsientide alarühmaga, kellel ei ole portaalhüpertensiooni kliinilisi tõendeid või kellel on väiksem bilirubiinitase või ALP-taseme piiratud vähenemine pärast 12-

kuulist ravi. Arvestades kõiki kättesaadavaid andmeid, sealhulgas kliinilisi uuringuid ja reaalandmeid, samuti patsientide esindajate seisukohti, sõltumatute ekspertide rühma erakorralisel kohtumisel väljendatud seisukohti ja kolmandatelt isikutelt saadud kirjalikke sekkumisi, järeltas inimravimite komitee, et Ocaliva efektiivsus ei ole tõestatud ning seega on Ocaliva kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

Kuigi müügiloo hoidja on pakkunud, et tulevikus võidakse teha veel üks uuring, milles kasutatakse sihtuuringu emuleerimise raamistikku, et saada lisaandmeid Ocaliva efektiivsuse ja ohutuse kohta, ei mõjuta see järeldusi, mis põhinevad praegu kättesaadavatel andmetel.

Et tagada Ocaliva jätkuv tarne patsientidele, keda praegu ravitakse ja kellele on raviarsti hinnangul ravi obetikoolhappega kasulik, tegi müügiloo hoidja ettepaneku, et müügiluba säilitatakse ajutiselt koos ravimiteabe muudatustega, mis kajastavad, et ravimit kasutatakse ainult selles patsiendirühmas. See ei ole siiski võimalik, arvestades selget järeldust, et kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne. Inimravimite komitee märkis, et kui ravimi müügiluba on tühistatud, on Euroopa Liidu õigusaktides (direktiivi 2011/83/EÜ artikli 117 lõige 3) erisätted võimaluse kohta lubada tarnimise jätkamist pärast müügiloo tühistamist, kui riiklikud pädevad asutused peavad seda asjakohaseks.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Ocaliva kohta.
- Inimravimite komitee vaatas läbi uuringu 747-302 (COBALT) tulemused. See uuring on määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14-a kohane erikohustus, et kinnitada Ocaliva tingimusliku müügiloo jaoks soodsat kasulikkuse ja riski suhet.
- Inimravimite komitee arvestas ka kõiki kättesaadavaid andmeid, sealhulgas müügiloo hoidja esitatud kirjalikke ja suulisi selgitusi, patsiendiesindajate seisukohti ja sõltumatute ekspertide rühma väljendatud seisukohti erakorralisel kohtumisel ning kolmandatelt isikutelt saadud kirjalikke sekkumisi.
- Inimravimite komitee märkis, et uuringus 747-302 ei täheldatud Ocaliva-ravi kliinilist kasulikkust olenemata haiguse staadiumist.
- Inimravimite komitee leidis, et ebaõnnestunud kinnitava uuringu 747-302 kontekstis ei kinnita randomiseeritud kliiniliste uuringute kõik andmed ja reaalandmed Ocaliva kliinilist kasulikkust heakskiidetud näidustusel ega kavandatud sihtpopulatsioonis, mis piirdub selliste patsientide alarühmaga, kellel ei ole portaalhüpertensiooni kliinilisi tõendeid või kellel on väiksem bilirubiinitase või ALP-taseme piiratud vähenemine pärast 12-kuulist ravi.
- Sellest tulenevalt järeltas komitee, et Ocaliva efektiivsus ei ole tõestatud ning seega ei ole Ocaliva kasulikkuse ja riski suhe soodne.

Sel põhjusel on inimravimite komitee arvamusel, et Ocaliva müügiluba (müügiload) tuleb tühistada.