

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Liite
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Ocalivan (OCA) myyntiluvan myöntämisen ajankohtana oli edelleen epävarmuutta siitä, missä määrin laboratorioparametreissa havaitut muutokset (alkalisen fosfataasin (AFOS) ja bilirubiinin (BR) tasot) korreloivat kliinisten tulosten kanssa. Tutkimus 747-302 (myös COBALT) määrättiin tehtäväksi tämän epävarmuuden vähentämiseksi.

Lokakuussa 2023 lääkevalmistekomitea katsoi, että tutkimuksessa 747-302 ei pystytty osoittamaan Ocalivan kliinistä hyötyä primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) eri vaikeusasteita sairastavien potilaiden osalta. Tässä yhteydessä lääkevalmistekomitea katsoi lisäksi, että myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinminimointitoimia, mukaan lukien käyttöaiheen rajoittaminen potilaisiin, joiden sairaus ei ole vakava, ei pidetty riittävänä, jotta tuolloin olisi voitu siirtyä tavanomaiseen myyntilupaan. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä tulokset, jotka osoittivat tehon mahdollisen puutteen ja turvallisuusprofiilin heikkenemisen, herättivät vakavaa huolta siitä, olivatko Ocalivan hyödyt edelleen sen riskejä suuremmat sen hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Euroopan komissio pyysi 12. lokakuuta 2023 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Ocalivan myyntilupa säilyttää, pitäisikö sitä muuttaa vai pitäisikö se peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Tutkimuksen 747-302 toteuttaminen ja tulosten toimittaminen asetettiin erityisvelvoitteeksi (SOB) ehdollisen myyntiluvan myöntämisen aikaan (SOB 1). Tarkoituksena oli vahvistaa suotuisa hyöty-riskisuhde Ocalivan ehdollista myyntilupaa varten.

Tutkimuksessa 747-302 67 prosentissa suunnitelluista tapahtumista (merkittävä osuus) ei voitu osoittaa mitään eroja hoitojen välillä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli kuoleman, maksansiirron tai maksan dekompensoituneen hoitoalepopulaatiossa: riskisuhde (HR) 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,68; 1,51), p-arvo: 0,954. Potilailla, joilla oli dekompensoitunut sairaus (joka ei ole tällä hetkellä hyväksytty käyttöaihe) havaittiin numeerinen epätasapaino lumelääkkeen eduksi (riskisuhde 1,22; [95 prosentin luottamusväli: 0,65; 2,28]), tosin ei tilastollisesti merkitsevä. PBC-potilasalaryhmässä, jossa potilailla on ollut kompensoitunut sairaus, joka kuuluu tällä hetkellä hyväksytyyn käyttöaiheeseen, tulokset olivat lähes identtiset molemmissa hoitoryhmissä (21,3 % OCA-ryhmässä vs. 21,7 % lumelääkeryhmässä, riskisuhde 0,98 [95 prosentin luottamusväli: 0,58; 1,64]). Näin ollen tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan OCA-hoidon tehoa oleellisina kliinisinä tuloksina eikä PBC:n eri vaikeusasteissa.

Myyntiluvan haltija väittää, että tutkimuksen ennenaikaisen lopettamisen vuoksi, eli "toteutettavuusongelmien" vuoksi, tutkimus ei ollut riittävän tehokas ehdotetun hoitovaikutuksen havaitsemiseksi. Lääkevalmistekomitea pitää kuitenkin erittäin epätodennäköisenä, että havaittu tehon puute lähes 70 prosentissa suunnitelluista tapahtumista olisi voinut korjaantua, jos tutkimusta ei olisi lopetettu ennenaikaisesti. Vähintäänkin johdonmukainen suuntaus tärkeimmissä kliinisissä päätetapahtumissa (vaikka se ei olisi tilastollisesti merkitsevä) olisi odotettavissa, jos hoidosta olisi todellista kliinistä hyötyä, mutta suuntausta ei havaittu.

Toissijaisia päätetapahtumia koskevat analyysit osoittavat, että tutkimukseen 747-302 osallistuneista potilaista yhteensä vain 21 (6,3 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, siten kuin se määritettiin vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa, jossa AFOS $<1,67 \times$ ULN ja kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja AFOS väheni lähtötasosta ≥ 15 %. Todettakoon, että hoitoon vastanneiden määrä (niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman) oli merkittävästi pienempi kuin aiemmassa tutkimuksessa ilmoitettu määrä. Tämä oli havaittavissa molemmissa hoitoryhmissä. Kummankin ryhmän osalta hoitovaste väheni noin 70 prosenttia verrattuna edellisen tutkimuksen vastaavaan ryhmään (OCA 10,1 % vs. lumelääke 2,4 % tutkimuksessa 747-302 verrattuna OCA 34,0 % vs. lumelääke 7 %

tutkimuksessa 747-301). Tilastollisesti merkitseviä eroja ei ilmoitettu, mikä lisäsi entisestään epävarmuutta OCA:n todellisesta tehosta PBC:n hoidossa. Voidaan katsoa, että tutkittavat, joiden arvot ovat perustasossa korkeammat, eivät todennäköisesti saavuta normaaleja (tai lähes normaaleja) biokemiallisia AFOS-/BR-arvoja ja että vastaavat absoluuttiset muutokset AFOS-arvoissa ovat odotettavissa (ja siten vastaavat hoitohyödyt). Ocalivan aikaansaamien AFOS-/BR-arvojen havaitun määrällisen pienenemisen ja fibroosi-indikaattoreiden muutosten todellinen merkitys on kuitenkin epävarma, koska ne eivät korreloi kliinisten tulosten kanssa.

Huomioon otettiin myös lisätiedot neljästä reaali maailman dataan perustuvasta tutkimuksesta ja vaiheen 3 pivotaalitutkimuksen pitkäaikaisturvallisuuden jatko-osasta (LTSE), jotka tukivat myyntilupahakemusta (tutkimus 747-301). Näissä tutkimuksissa havaittiin OCA:ta suosivia riskisuhteita, joskin laajoin luottamusvälein. Reaali maailman datan ja kontrolloidun tutkimuksen tulosten eroavuuksien katsotaan kuitenkin johtuvan siitä, ettei satunnaistettua vertailua ole tehty, joten jäljelle jäävän sekoittavan vaikutuksen riski on suuri lähtötilanteen tasapainossa ja seurannan aikana. Näin ollen edellä mainituista reaali maailman dataan perustuvista ulkoisista kontrollitutkimuksista/-analyysistä saatuja tuloksia ei pidetä vankkoina todisteina, jotka riittäisivät kumoamaan kaksoissokkoutetun, satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen negatiiviset tulokset. Näin ollen näitä muita tutkimuksia ja saatavilla olevaa reaali maailmasta saatua näyttöä pidetään vain täydentävänä ja eksploraatiivisena, mutta se ei riitä osoittamaan Ocalivan kliinistä tehoa.

Tiivistetysti voidaan todeta, että OCA-hoidon on osoitettu vähentävän AFOS-pitoisuutta (ja bilirubiinia). Tämä vaikutus on kuitenkin vaatimaton, ja sen kliininen merkitys on vielä osoitettava, etenkin kun otetaan huomioon, ettei vahvistavassa tutkimuksessa ole osoitettu OCA-hoidon tehoa kliinisissä tuloksissa.

Nykyisen menettelyn aikana koolle kutsuttu tilapäinen asiantuntijaryhmä on samaa mieltä tästä päätelmästä. Asiantuntijat katsoivat, että Ocalivan aiheuttamien biokemiallisten muutosten kliininen merkitys (histologisen paranemisen tai kliinisen tuloksen osalta) on vielä osoitettava, ja siksi tarvittaisiin lisätietoja kliinisistä tuloksista, jotta voidaan määrittää Ocalivan kliininen vaikutus ja sen yhteys biokemiallisiin muutoksiin.

Turvallisuuden kannalta tutkimus 747-302 samoin kuin myyntilupahakemusta varten arvioidut tiedot ja Ocalivan tunnetun turvallisuusprofiilin osalta arvioidut tiedot osoittivat, että kaikenlaisien hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien esiintyvyys OCA-hoidossa ja lumelääkeryhmässä oli korkea. OCA-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia, vaikeita haittatapahtumia, hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia sekä yleisessä turvallisuusjoukossa että kompensoitunutta maksasairautta sairastaneiden potilaiden alaryhmässä. Lisäksi huolenaiheena ovat edelleen OCA-hoitoa saaneiden potilaiden kokemat erityisseurantaa vaativat haittatapahtumat, kuten sydän- ja verisuonitapahtumat (mukaan lukien vakavat sydämen haittatapahtumat (MACE)), munuaistapahtumat (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio (AKI)), lääkkeen aiheuttama maksavaurio (DILI) ja portahypertensiosta johtuvat gastropatiatapahtumat, maksansiirto ja kuolemantapaukset sekä koko turvallisuusjoukossa että kompensoitunutta sairautta sairastavien potilaiden alaryhmässä. Ikään (<65 ja ≥65) perustuvat lisäanalyysit viittasivat siihen, että iäkkäiden potilasryhmien sietokyky ja turvallisuusprofiili olivat heikentyneet. Aiempien havaintojen mukaisesti osoitettiin negatiivinen vaikutus kutinaan, joka on keskeinen PBC-oire. Kutina oli yleisimmin ilmoitettu haittatapahtuma, ja sen esiintyvyys oli suurempi OCA-ryhmässä (78,6 %) kuin lumelääkeryhmässä (51,2 %). Samanlaisia lukuja havaittiin kompensoitunutta sairautta sairastaneiden potilasalaryhmässä (79 % Ocaliva-ryhmässä vs. 51 % lumelääkeryhmässä).

Kaiken kaikkiaan PBC-joukossa, jolle Ocaliva on tarkoitettu, todetut riskit on vahvistettu rajatussa muuten oireettomassa tai varhaisen vaiheen PBC-alaryhmässä. Ocalivan turvallisuusprofiilia pidettäisiin hyväksyttävänä vain, jos sairauden kulkua muuntava kliininen hyöty on kiistattomasti osoitettu. Koska

tutkimus ei tuottanut tulosta ja reaali maailman kohorteista saadut tiedot ovat osoittaneet maksahaittatapahtumien suurentuneen riskin Ocalivalla hoidetuilla potilailla, joilla on kirroosi, portahypertensio ja kohonnut bilirubiinipitoisuus (De Vincentis, 2022¹), myyntiluvan haltija ehdotti, että tutkimustuloksia rajoitetaan siten, että ne rajataan varhaisvaiheen PBC:hen (eli poissuljetaan potilaat, joilla on kliinistä näyttöä portahypertensiosta, ja keskeytetään hoito, jos kokonaisbilirubiini nousee yli 1,5 mg/vrk), jonka suhteen myyntiluvan haltija väittää hyöty-riskisuhteen olevan suotuisa. Jos tätä lopettamissääntöä noudatettaisiin, hoitavia lääkäreitä olisi ohjeistettu valmisteyhteenvedossa seuraamaan portahypertensiota koskevaa kliinistä näyttöä ja lopettamaan hoito pysyvästi, jos sitä havaitaan.

Vaikka myös tässä alajoukossa on havaittu AFOS:n ja muiden biomarkkereiden todettua pitoisuuden vähenemistä, post hoc -tehoanalyysissä, jossa käytettiin edellä mainittua rajoitettua joukkoa, ei voitu vahvistaa tilastollisesti merkitsevää eroa kuoleman, maksansiirron tai maksan dekompensoinnin osalta lumelääkeryhmään verrattuna (HR=0,62, luottamusväli: 0,25; 1,55), jota tilapäisen asiantuntijaryhmän asiantuntijat kannattivat. He totesivat, että vahvistavassa tutkimuksessa 747-302 ei onnistuttu vahvistamaan Ocalivan tehoa kliinisten hoitotulosten perusteella missään mukana olleen potilaspopulaation alaryhmässä.

Tämän ehdotuksen tueksi on myös esitetty vertailevia turvallisuustietoja rajoitetuista potilasryhmistä, joilla on PBC ilman kirroosia tai lisäksi kompensoitunut kirroosi ja joiden osalta ei ole kliinistä näyttöä portahypertensiosta tai aikaisemmasta dekompensoitotapahtumasta. Vaikka haittatapahtumien kokonaismäärä oli näissä alaryhmissä pieni otoksen pienen koon vuoksi (n=68 OCA vs. n=61 lumelääke), OCA:lla hoidetuilla potilailla havaittiin enemmän tapahtumia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, mikä vastaa havaintoja potilaspopulaatiossa, joka vastasi tällä hetkellä hyväksyttyä käyttöaihetta. Lisäksi sydän- ja verisuonitapahtumien (myös vakavien sydämen haittatapahtumien), lääkkeen aiheuttaman maksavaurion, munuaistapahtumien ja elinsiirtoihin liittyvien kuolemantapausten lisääntyminen ja heikko hoidon siedettävyyden on vahvistettu sekä koko tutkimusjoukossa että rajallisessa varhaisvaiheen potilaiden alaryhmässä, mikä vastaa myyntilupahakemukseen liittyviä aiempia havaintoja. Koska kyseessä oli tietoon perustuva analyysi, johon osallistui vain pieni osa tutkimuksen 747-302 varhaisvaiheen PBC-potilaista, ilmoitettujen tulosten tulkinta on vaikeaa.

Myyntiluvan haltija ehdotti menettelyn aikana myös vaihtoehtoja hoidon lopettamista koskevaa sääntöä, jonka mukaan Ocalivan käyttö tulisi lopettaa pysyvästi, jos 12 kuukauden hoidon jälkeen AFOS-arvo ei ole laskenut ennalta määritetyille tasoille. Tätä käytön lopettamissääntöä ei hyväksytty, koska lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevien tietojen perusteella AFOS ei ole validoitu biomarkkeri osoittamaan tehoa Ocalivan kliinisen tuloksen suhteen. Kaiken kaikkiaan edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt ehdotusta, että käyttörajoitus tälle potilaspopulaatiolle yhdessä bilirubiini- tai AFOS-pitoisuuteen perustuvien lopettamissääntöjen kanssa tukisi suotuisaa hyöty-riskisuhdetta. Kuten edellä on mainittu, on kriittistä, että tutkimuksessa 747-302 ei voitu osoittaa OCA-hoidon tehoa asianmukaisten kliinisten tulosten ja PBC:n eri vaikeusasteiden osalta.

Lisäksi ehdotettua rajoitettua käyttöaihetta ei pidetty hyväksyttävänä seuraavista syistä:

- 1) varhaisvaiheen potilaiden alaryhmässä ei osoitettu hoidolla olevan selkeää kliinistä hyötyä
- 2) turvallisuusriskit olivat jo ilmeisiä tässä alajoukossa.
- 3) Ocaliva-hoidon aloittaminen näillä potilailla johtaisi tämän ns. lievemmin sairaan alaryhmän altistamiseen Ocalivan tiedossa olevan turvallisuusprofiilin haittoille pidemmäksi aikaa, mutta sen teho olisi epävarma. Tilapäisen asiantuntijaryhmän jäsenet olivat myös samaa mieltä Ocalivan turvallisuutta

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 (juliste). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

koskevista huolenaiheista. He olivat huolissaan siitä, ettei saatavilla ollut riittäviä tietoja sen potilaspopulaation määrittämiseksi, joka todennäköisesti sietäisi Ocalivaa paremmin.

Asiantuntijat katsoivat myös, että reaali maailman näyttö ei tarjonnut riittävää varmuutta hyväksyttävästä turvallisuusprofiilista ottaen huomioon reaali maailman datan, kuten valinta- ja raportointiharhojen, tunnetut heikkoudet.

Lisäksi, kun otetaan huomioon pitkäaikaista hoitoa edellyttävän sairauden pitkä luonnollinen historia, ei ole hyväksyttävää altistaa varhaisvaiheen PBC-potilaita riskeille, kun näyttö Ocalivan riittävästä kliinisestä hyödystä puuttuu, ja sen turvallisuusriskit ovat merkittävät.

Päätelmänä voidaan todeta, että epäonnistuneen vahvistavan tutkimuksen 747-302 yhteydessä kaikki saatavilla olevat tiedot kliinisistä tutkimuksista ja reaali maailman data eivät vahvista Ocalivan kliinistä hyötyä sen hyväksytyssä käyttöaiheessa tai ehdotetussa kohdepopulaatiossa, joka olisi rajoitettu sellaisten potilaiden alaryhmään, joilla ei ole kliinistä näyttöä portahypertensiosta tai joilla on matalampi bilirubiiniarvo tai rajallisesti laskenut AFOS-arvo 12 kuukauden hoidon jälkeen. Kun siis otetaan huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien kliiniset tutkimukset ja reaali maailman data, potilaiden edustajien näkemykset sekä riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän ad hoc -kokouksessa esittämät näkemykset ja kolmansilta osapuolilta saadut kirjalliset huomautukset, lääkevalmistekomitea katsoi, että Ocalivan tehoa ei ole osoitettu ja että Ocalivan hyöty-riskisuhde on näin ollen kielteinen.

Myyntiluvan haltija on antanut ymmärtää, että tulevaisuudessa voidaan tehdä tutkimus, jossa käytetään tutkimuksen tavoitteellista emulaatiokehystä ja jonka tarkoituksena on antaa lisätietoja Ocalivan tehosta ja turvallisuudesta. Sillä ei kuitenkaan ole vaikutusta päätelmiin, jotka tehdään tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella.

Jotta voitaisiin varmistaa Ocalivan jatkuva saatavuus potilaille, jotka tällä hetkellä saavat hoitoa ja joiden hoitava lääkäri katsoo hyötyvän obetikoolihiappohoidosta, myyntiluvan haltija ehdotti, että myyntilupa pidetään väliaikaisesti voimassa ja valmistetietoihin tehdään muutoksia, joista kävisi ilmi että hoito on varattu tälle potilasryhmälle. Tämä ei kuitenkaan ole vaihtoehto, kun otetaan huomioon selkeä päätelmä, jonka mukaan hyöty-riskisuhde on kielteinen. Lääkevalmistekomitea totesi, että jos lääkkeen myyntilupa on peruutettu, Euroopan unionin lainsäädännössä on erityissäännöksiä (direktiivin 2001/83/EY 117 artiklan 3 kohta), jotka koskevat mahdollisuutta sallia toimittamisen jatkaminen myyntiluvan peruuttamisen jälkeen, jos kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat sen aiheelliseksi.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen Ocalivaa koskevan menettelyn.
- Lääkevalmistekomitea arvioi tulokset tutkimuksesta 747-302 (COBALT), joka on asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan mukainen erityisvelvoite (SOB#1). Tutkimuksen tarkoituksena oli vahvistaa suotuisa hyöty-riskisuhde Ocalivan ehdollista myyntilupaa varten.
- Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisen selvityksen aikana toimittamat vastaukset, potilaiden edustajien näkemykset sekä riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän ad hoc -kokouksessa esittämät näkemykset ja kolmansilta osapuolilta saadut kirjalliset puheenvuorot.

- Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuksessa 747-302 Ocaliva-hoidosta ei havaittu kliinistä hyötyä sairauden vaiheesta riippumatta.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että epäonnistuneen vahvistavan tutkimuksen 747-302 yhteydessä kaikki saatavilla olevat tiedot satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ja reaali maailman data eivät vahvista Ocalivan kliinistä hyötyä sen hyväksytyssä käyttöaiheessa tai ehdotetussa kohdepopulaatiossa, joka olisi rajoitettu sellaisten potilaiden alaryhmään, joilla ei ole kliinistä näyttöä portahypertensiosta tai joilla on matalampi bilirubiiniarvo tai rajallisesti laskenut AFOS-arvo 12 kuukauden hoidon jälkeen.
- Näin ollen komitea katsoi, ettei Ocalivan tehoa ole vahvistettu, ja siten Ocalivan hyöty-riskisuhde ei ole suotuista.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että Ocalivan myyntilupa (myyntiluvat) olisi peruutettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa