

Iarscríbhinn
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Tráth údarú margaíochta (MA) Ocaliva (OCA), bhí éiginnteacht fós ann maidir lena mhéid a bhí na hathruithe a breathnaíodh ar pharaiméadair shaotharlainne (leibhéil fosfatáise alcailí (ALP) agus bhilearúibine (BR)) comhghaolaithe le torthaí clínicíúla. Forchuireadh Staidéar 747-302 (ar a dtugtar "COBALT" freisin) chun an éiginnteacht sin a mhaolú.

I mí Dheireadh Fómhair 2023, mheas CHMP gur theip ar Staidéar 747-302 sochar clínicíúil Ocaliva a léiriú ar fud speictream na n-othar ar a bhfuil colaingíteas domlasach príomhúil (PBC). Sa chomhthéacs sin, mheas CHMP freisin gur measadh nár leor na bearta íoslaghdaithe riosca a mhol MAH, lena n-áirítear an tasc a shrianadh i gcás othar nach bhfuil an galar chomh dian céanna iontu, i gcomhthéacs athrú chun aistriú chuig MA iomlán ag an am. Mheas CHMP go raibh na torthaí sin, a léirigh easpa éifeachtúlachta agus próifíl sábháilteachta ní ba mheasa a d'fhéadfadh a bheith ann, ina gcúis imní thromchúiseach maidir le cé acu a bhí nó nach raibh tairbhe Ocaliva fós ní ba mhó ná na rioscaí a bhaineann leis ina thasc údairithe.

An 12 Deireadh Fómhair 2023, de bhun Airteagal 20 de Rialachán (CE) Uimh. 726/2004, d'iarr an Coimisiún Eorpach tuairim na Gníomhaireachta maidir le cé acu ba cheart údarú margaíochta Ocaliva a choinneáil ar bun, a athrú, a chur ar fionraí nó a chúlghairm.

Achoimre fhoriomlán ar an measúnú eolaíoch

Forchuireadh baint amach agus cur isteach na dtorthaí ó Staidéar 747-302 mar oibleagáid shonrach (SOB) tráth a deonaíodh an t-údarú margaíochta coinníollach (SOB 1) agus é mar aidhm cothromaíocht fhabhrach idir rioscaí agus tairbhí a dheimhniú don údarú margaíochta coinníollach le haghaidh Ocaliva.

Níor léirigh Staidéar 747-302, le 67 % de na himeachtaí pleanáilte (ar cuid neamhdhiomaibhseach í sin), aon difríochtaí idir cóireálacha don phríomhphointe deiridh ilchodach báis, trasphlandú ae, nó díchúiteamh heipiteach don phobal othar ar a bhfuil sé dírithe (pobal othar ITT nó sraith randamaithe de na hothair go léir): Cóimheas Guaise (HR) 1.01 (95 %CI: 0.68, 1.51), p-luach: 0.954. Maidir le hothair dhíchúitithe (a eisítear faoi láthair ón tasc údairithe), breathnaíodh éagothroime uimhriúil i bhfabhar *placebo* (HR 1.22; [95 % CI: 0.65, 2.28]), cé nach bhfuil sé suntasach ó thaobh staidrimh de. Sa fhoghrúpa d'othair PBC cúitithe, a thagann faoin tasc atá údairithe faoi láthair, bhí na torthaí beagnach comhionann sa dá chóhort cóireála (21.3 % vs 21.7 % OCA agus *placebo*, faoi seach, HR 0.98 [95 % CI: 0.58, 1.64]). Dá bhrí sin, theip ar an staidéar aon éifeachtúlacht cóireála OCA a léiriú i dtorthaí clínicíúla ábhartha agus ar fud speictream déine na n-othar PBC.

Maíonn MAH, mar gheall ar fhoirceannadh an staidéir roimh am, eadhon mar gheall ar "saincheisteanna indéantachta", nár tugadh dóthain cumhachta don staidéar chun an éifeacht chóireála a bhí beartaithe a bhrath. Mar sin féin, i dtuairim CHMP, is beag seans go bhféadfaí an easpa éifeachta a breathnaíodh agus beagnach 70 % den líon imeachtaí a bhí beartaithe a chur ar ais dá mba rud é nár foirceannadh an staidéar roimh am toisc go mbeifí ag súil le treocht chomhsheasmhach ar a laghad sna príomh-chríochphointí clínicíúla (fiú mura mbeadh sé suntasach ó thaobh staidrimh de) i gcás fíorthairbhe clínicíúil, ach níor breathnaíodh aon treocht.

Léiríonn anailísí críochphointe tánaisteacha nár chomhlíon ach 21 othar (6.3 %) san iomlán atá cláraithe i Staidéar 747-302 an críochphointe príomhúil mar a shainmhínítear sa chéad chéim rithabhachtach de Staidéar 3 747-301 de ALP $<1.67 \times \text{ULN}$ agus laghdú iomlán bilearúibine $\leq \text{ULN}$ agus ALP ón mbonnlíne de ≥ 15 %. Tugtar faoi deara go raibh ráta na bhfreagróirí (cion na n-othar a chomhlíonann an príomhphointe deiridh) i bhfad ní b'íse i gcomparáid leis an ráta a tuairiscíodh roimhe sin agus ba é seo an cás sa dá chóhort cóireála, le laghdú de thart ar 70 % i ngach chóhort i gcomparáid leis an gcóhort faoi seach den staidéar roimhe seo (OCA 10.1 % vs 2.4 % *placebo* i Staidéar 747-302 i gcomparáid le OCA 34.0 % vs 7 % *placebo* i Staidéar 747-301). Níor tuairiscíodh

aon difríocht a bhí suntasach ó thaobh staidrimh de, rud a chuir éiginnteachtaí breise fós le héifeachtúlacht iarbhir OCA i gcóireáil PBC. Féadfar a mheas nach dócha go mbainfidh othar is ábhar don tástáil a bhfuil luachanna níos airde acu ag an mbonnlíne gnáthluachanna (nó gar don ghnáthluachanna) ALP/BR bithcheimiceacha amach, agus go bhfuiltear ag súil le dearbhatruithe comhchosúla ar luachanna ALP (agus dá bhrí sin tairbhí comhchosúla ó chóireáil), áfach, tá brí iarbhir na laghduithe cainníochtúla breathnaithe ar luachanna ALP/BR le Ocaliva agus athruithe ar tháscairí fiobrós fós neamhchinnte in éagmais comhghaol le torthaí cliniciúla.

Breithníodh sonraí breise lenar áiríodh sonraí ó cheithre fhíorstaidéar fianaise agus ón síneadh sábháilteachta fadtéarmach (LTSE) ar thriail rithábhachtach chéim 3 a thacaigh leis an iarratas ar údarú margaióchta (MAA) (Staidéar 747-301). Sna staidéir sin, breathnaíodh rátaí guaise a bhí fabhrach do OCA, cé go raibh eatraimh mhuiníne leathana ann. Mar sin féin, meastar go bhfuil éagsúlacht na bhfíorshonraí ó na torthaí a breathnaíodh sa triail rialaithe mar gheall ar easpa comparáide randamaithe le riosca an-ard go mbeidh mearbhlú iarmharach sa chothromaíocht bhunlíne agus le linn na hoibre leantaí. Dá bhrí sin, ar an iomlán, maidir le torthaí na staidéar nó na n-anailís rialaithe sheachtraigh (CE) thuasluaite, bunaithe ar fhíorshonraí, ní mheastar gur fianaise láidir atá iontu atá leordhóthanach chun torthaí diúltacha tástála daille dúbailte randamaithe faoi rialú *placebo* a shárú. Dá bhrí sin, meastar nach bhfuil na staidéir eile sin agus an fhíorfhianaise (RWE) atá ar fáil ach comhlántach agus taiscéalaíoch amháin, agus nach leor iad chun éifeachtúlacht chliniciúil Ocaliva a léiriú.

Mar achoimre, tá sé léirithe gur féidir le cóireáil OCA leibhéil ALP (agus bilearúibín) a laghdú, cé nach bhfuil an éifeacht sin measartha mór agus go bhfuil a ábharthacht chliniciúil fós le léiriú, go háirithe ós rud é gur theip ar an triail dheimhniúcháin éifeachtúlacht cóireála OCA i dtorthaí cliniciúla a léiriú. Tá an chonclúid sin comhroinnte ag AHEG a tionóladh le linn an nós imeachta atá ar bun faoi láthair. Mheas na saineolaithe go raibh ábharthacht chliniciúil (i dtéarmaí feabhsú histeolaíoch nó toradh chliniciúil) na n-athruithe bithcheimiceacha a spreag Ocaliva fós le léiriú agus, dá bhrí sin, go mbeadh gá le sonraí breise ar thorthaí cliniciúla chun éifeacht chliniciúil Ocaliva agus a chomhghaol le hathruithe bithcheimiceacha a chinneadh.

Ó thaobh na sábháilteachta de, léirigh Staidéar 747-302 ar an gcaoi chéanna leis na sonraí a ndearnadh measúnú orthu le haghaidh MAA agus próifíl sábháilteachta aitheanta Ocaliva, rátaí arda minicíochta de gach cineál teagmhas díobhálach atá ag teacht chun cinn ó thaobh cóireála de (TEAEnna) go comparáideach, i gcóireáil OCA agus sa chóhort *placebo*. Léirigh othair a ndearnadh cóireáil OCA orthu minicíocht ní b'airde TEAEnna, TEAEnna tromchúiseacha, TEAEnna as a dtagann scor, agus TEAEnna as a dtagann bás, sa phobal othar sábháilteachta ginearálta agus i bhfo-thacar na n-othar a bhfuil galar ae cúitithe orthu. Ina theannta sin, is ábhar imní fós iad na rátaí níos airde a breathnaíodh in othair a ndearnadh cóireáil orthu in OCA le haghaidh roinnt imeachtaí díobhálacha ábhartha ar díol spéise ar leith iad (AESI) amhail imeachtaí cardashoithíoch (lena n-áirítear mórtheagmhais dhíobhálacha chairdiacha bhreithnithe (MACE)), teagmhais dhuánacha (lena n-áirítear géarghortú duáin (AKI)), gortú ae de dheasca drugaí (DILI) agus teagmhais ghastrapatacha hipirtheannasacha tairsí, trasphlandú ae agus teagmhais a bhreithnítear mar bhás, sa phobal othar sábháilteachta foriomlán agus i gcás fho-thacar na n-othar a bhfuil galar cúitithe orthu araon. Léirigh anailís breise bunaithe ar aois (<65 agus ≥65) próifíl inghlacthachta agus sábháilteachta ní ba mheasa i bhfothacar an phobail scothaosta. I gcomhréir le torthaí roimhe seo, léiríodh éifeacht dhiúltach ar thochas, príomhshiomail PBC. Ba é an TEAE ba mhinice a tuairiscíodh, le minicíocht ní b'airde sa ghrúpa OCA (78.6 %) ná sa ghrúpa *placebo* (51.2 %). Breathnaíodh figiúirí comhchosúla san fho-thacar cúitithe d'othair (79 % Ocaliva vs 51 % *placebo*).

Ar an iomlán, deimhníodh na rioscaí sainaitheanta sa phobal PBC, a léirítear Ocaliva ina leith, san fhothacar PBC srianta a bheadh aisiomptómach murach sin nó san fhothacar PBC luathchéime. Ní mheasfaí próifíl sábháilteachta Ocaliva a bheith inghlactha ach amháin os comhair galar a léirítear go

soiléir a mhodhnaíonn sochar cliniciúil. Ós rud é gur theip ar an staidéar, agus gur léirigh sonraí ó chohóirt san fhórsa riosca méadaithe teagmhas díobhálach heipiteach in othair a ndearnadh cóireáil orthu le Ocaliva a raibh ciorróis orthu, hipirtheannas tairsí agus ardaithe (De Vincentis, 2022¹), mhol MAH torthaí an staidéir a theorannú tuilleadh d'fhophobal atá srianta do PBC luathchéime (i.e. othair a bhfuil fianaise chliniciúil acu ar hipirtheannas tairsí a eisiáimh agus cóireáil a bhriseadh má ardaíonn an bhilearúibin iomlán os cionn 1.5mg/d) ina maíonn siad go mbeadh an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí dearfach. Sa chás go gcomhlíonfaí coinníollacha na rialach scoir sin, thabharfaí comhairle do lianna cóireála trí SmPC imscrúdú a dhéanamh ar fhianaise chliniciúil ar hipirtheannas tairsí, agus scor go buan de chóireáil nuair a bhraitear é.

Cé go bhfacthas an laghdú aitheanta ar ALP agus ar bhithmharcóirí eile san fhophobal sin freisin, ní fhéadfadh an anailís éifeachtúlachta *post hoc* a úsáideann an pobal srianta thuas difríocht atá suntasach ó thaobh staidrimh de a dheimhniú i dtéarmaí báis, trasphlandaithe ae nó díchúitimh heipiteach i gcomparáid leis an ngrúpa *placebo* (HR=0.62, CI: 0.25, 1.55), a fuair tacaíocht ó shaineolaithe AHEG freisin, a dúirt gur theip ar an triail dheimhniúcháin darbh uimhir 747-302 éifeachtúlacht Ocaliva a dheimhniú bunaithe ar bhearta toraidh chliniciúil, in aon fhothacar den phobal othar a bhí san áireamh.

Chomh maith leis sin, cuireadh sonraí sábháilteachta comparáideacha i láthair sna fo-thacair shrianta d'othair a raibh PBC orthu gan ciorróis nó le ciorróis chúitithe gan aon fhianaise chliniciúil ar hipirtheannas tairsí nó teagmhas díchúitithe roimhe sin chun tacú leis an togra seo. Cé go raibh an líon AEnna ar an iomlán íseal sna fothacair sin mar gheall ar mhéid laghdaithe an tsampla (n=68 OCA vs n=61 *placebo*), breathnaíodh minicíochtaí ní b'airde de na teagmhais in othair a ndearnadh cóireáil OCA orthu i gcomparáid le *placebo*, ar an gcaoi chéanna leis an méid a breathnaíodh sa phobal a chomhfhreagraíonn don tásc atá údaraithe faoi láthair. Ina theannta sin, deimhníodh méadú ar imeachtaí CV (lena n-áirítear MACE), DILI ae, teagmhais dhuánacha, teagmhais bháis de dheasca trasphlandaithe, agus droch-inghlacthacht cóireála, sa phobal foriomlán don staidéar agus san fhothacar luathchéime srianta araon, rud a léiríonn torthaí ní ba luaithe ó MAA. Ina theannta sin ós rud é gur anailís shonraíbhunaithe a bhí anseo a raibh fo-thacar teoranta d'ábhair PBC luathchéime i Staidéar 747-302 san áireamh inti, cuirtear bac ar léirmhíniú na dtorthaí tuairiscithe.

Mhol MAH riail scoir mhalartach freisin le linn an nós imeachta a bhí le cur leis chun deireadh buan a chur le Ocaliva dá mba rud é, tar éis cóireáil 12 mhí, nár léireofaí laghdú ar ALP go leibhéil réamhshainithe. Níor glacadh leis an riail scoir sin, ós rud é gur mheas CHMP, bunaithe ar na sonraí a bhí ar fáil, nár bhithmharcóir bailíochtaithe é ALP maidir le héifeachtúlacht ar thoradh cliniciúil le haghaidh Ocaliva. Ar an iomlán, bunaithe ar an méid thuas, níor ghlac CHMP leis an srian sin ar an bpobal othar, mar aon le rialacha scoir bunaithe ar leibhéil bhilearúibine nó ALP chun tacú le cothromaíocht dhearfach idir rioscaí agus tairbhí. Rud atá tábhachtach, mar a luadh thuas, níor léirigh Staidéar 747-302 aon éifeachtúlacht cóireála OCA i dtorthaí cliniciúla ábhartha agus ar fud speictream na n-othar PBC.

Thairis sin, measadh nach raibh an tásc srianta atá beartaithe inghlactha ar na cúiseanna seo a leanas:

- 1) níor léiríodh aon sochar cliniciúil soiléir san fhoghrúpa othar a bhí ag céim luath den ghalair;
 - 2) bhí rioscaí sábháilteachta le feiceáil cheana féin san fhodhaonra sin;
 - 3) dá gcuirfí tús le cóireáil Ocaliva sna hothair sin, nochtfaí an foghrúpa 'ba lú tionchar' sin don phróifíl sábháilteachta Ocaliva atá ar eolas, ar feadh tréimhse ní b'fhaide, ach le héifeachtacht éiginnte.
- D'fhorghuinigh saineolaithe AHEG ábhair imní maidir le sábháilteacht Ocaliva freisin agus bhí imní

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 [Sonraí nithiúla maidir le héifeachtúlacht fhadtéarmach agus sábháilteacht aigéad óibeiteacholach le haghaidh colaingíteas domlasach príomhúil: chéad eisiúint staidéar RECAPITULATE de chuid na hIodáile] (póstaer). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston [Cumann Meiriceánach um Staidéar ar Ghalair Ae], Bostún, SAM 2022.

orthu nach raibh sonraí leordhóthanacha ann chun daonra othar a shainiú ar dócha go seasfadh sé Ocaliva ní b'fhearr.

Mheas na saineolaithe freisin nach raibh dearbhú leordhóthanach á thabhairt ag RWE maidir le próifíl sábháilteachta inghlactha i bhfianaise na laigí aitheanta a bhaineann le fíorshonraí amhail claontacht roghnúcháin agus tuairiscithe.

Ina theannta sin, i bhfianaise stair nádúrtha fhada an ghalair a éilíonn cóireáil fhadtéarmach, an easpa fianaise leordhóthanach chun tacú le sochar cliniúil Ocaliva agus na rioscaí sábháilteachta neamhdhiomaibhseacha, níl sé inghlactha othair a bhfuil PBC céime níos luaithe acu a nochtaidh.

Mar fhocal scoir, i gcomhthéacs an staidéar deimhniúcháin darbh uimhir 747-302 ar theip air, ní dheimhníonn iomlán na sonraí atá ar fáil ó thrialacha cliniúla agus ó fíorshonraí sochar cliniúil Ocaliva ina thásc údraithe ná sa spriocdhaonra beartaithe atá teoranta don fhoghrua othar nach bhfuil fianaise chliniciúil acu ar hipirtheannas tairsí nó a bhfuil bilearúibín níos ísle acu nó laghdú teoranta ar ALP tar éis 12 mhí de chóireáil. Dá bhrí sin, agus iomlán na sonraí atá ar fáil á gcur san áireamh, lena n-áirítear trialacha cliniúla agus fíorshonraí, chomh maith le tuairimí ionadaithe othar, agus na tuairimí a chuir grúpa saineolaithe neamhspleácha in iúl ag cruinniú *ad hoc* agus idirghabhálacha i scríbhinn a fuarthas ó thrí páirtithe, tháinig CHMP ar an gconclúid nach bhfuil éifeachtúlacht Ocaliva bunaithe agus, dá bhrí sin, go bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí Ocaliva diúltach.

Cé go dtuigtear ó MAH go bhféadfar staidéar a dhéanamh amach anseo ina n-úsáidtear creat aithrise sprioctrialacha arb é is aidhm dó tuilleadh sonraí a sholáthar maidir le héifeachtúlacht agus sábháilteacht Ocaliva, níl aon tionchar aige sin ar an gconclúid bunaithe ar na sonraí atá ar fáil faoi láthair.

Chun soláthar leanúnach Ocaliva a áirithiú d'othair atá faoi chóireáil faoi láthair agus a ndéalraíonn sé, i dtuairim an lia cóireála, go bhfuil siad ag baint tairbhí as cóireáil aigéid dhiaitéitigh, mhol MAH go gcoinneofaí an t-údarú margaíochta ar bun go sealadach le leasuithe ar an bhfaisnéis táirge chun a léiriú go ndéanfaí cóireáil a fhorchoimeád don ghrúpa othar sin. Ní rogha atá sa mhéid sin, áfach, i bhfianaise na conclúide soiléire go bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí diúltach. Thug CHMP dá aire, i gcás ina ndearnadh údarú margaíochta táirge íocshláinte a chúlghairm, go bhfuil forálacha *lex specialis* i reachtaíocht an Aontais Eorpaigh (Airteagal 117(3) de Threoir 2011/83/CE) maidir leis an bhféidearthacht soláthar leanúnach a cheadú tar éis chúlghairm an údraithe margaíochta, i gcás ina measann na húdaráis Inniúla Náisiúnta gurb iomchuí sin.

Tuairim CHMP

De bhrí an méid seo a leanas

- Rinne CHMP breithniú ar an nós imeachta faoi Airteagal 20 de Rialachán(CE) Uimh. 726/2004 le haghaidh Ocaliva.
- Rinne CHMP athbhreithniú ar thorthaí Staidéar 747-302 (COBALT), oibleagáid shonrach (SOB#1) de bhun Airteagal 14-a de Rialachán (CE) Uimh. 726/2004, a rinneadh d'fhonn cothromaíocht fhabhrach idir rioscaí agus tairbhí a dheimhniú don údarú margaíochta coinníollach le haghaidh Ocaliva.
- Chuir CHMP na sonraí uile a bhí ar fáil san áireamh freisin, lena n-áiríodh na freagraí a chuir sealbhóir an údraithe margaíochta (MAH) isteach i scríbhinn agus le linn míniú ó bhéal, tuairimí ionadaithe othar, chomh maith leis na tuairimí a chuir grúpa saineolaithe

neamhspleácha in iúl ag cruinniú *ad hoc* agus idirghabhálacha i scríbhinn a fuarthas ó thríú páirtithe.

- Thug CHMP faoi deara nár breathnaíodh aon sochar cliniciúil i Staidéar 747-302 ó chóireáil le Ocaliva, beag beann ar chéim an ghalair.
- Mheas CHMP, i gcomhthéacs an staidéar deimhniúcháin darbh uimhir 747-302 ar theip air, nach ndeimhníonn iomlán na sonraí atá ar fáil ó thrialacha cliniciúla randamaithe agus ó fhíorshonraí tairbhe chliniciúil Ocaliva ina thásc údaráithe ná sa spriocphobal beartaithe atá teoranta don fhoghrúpa othar nach bhfuil fianaise chliniciúil acu ar hipirtheannas tairisí ná le bilearúibin laghdaithe ná laghdú teoranta ar ALP tar éis 12 mhí de chóireáil.
- Mar thoradh air sin, tháinig an Coiste ar an gconclúid nach bhfuil éifeachtúlacht Ocaliva bunaithe agus, dá bhrí sin, nach bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí Ocaliva fabhrach.

Dá bhrí sin, tá CHMP den tuairim gur cheart an t-údarú margaíochta/na húdaruithe margaíochta le haghaidh Ocaliva a chúlghairm.