



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3. prosinca 2024.

Ukidanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka Ocaliva

Smatra se da koristi od lijeka Ocaliva više ne nadmašuju s njim povezane rizike

Odbor EMA-e za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je 27. lipnja 2024. svoju ocjenu lijeka Ocaliva (obetikolna kiselina) i preporučio ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet jer se smatra da njegove koristi više ne nadmašuju s njim povezane rizike. Ocaliva se koristi za liječenje odraslih osoba s primarnim bilijarnim kolangitisom (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC), autoimunim stanjem koje uzrokuje postupno uništavanje žučnih kanala u jetri, što može dovesti do zatajenja jetre i povećati rizik od raka jetre.

U trenutku izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet 2016. pokazalo se da lijek Ocaliva snižava razine alkalne fosfataze (engl. *alkaline phosphatase*, ALP) i bilirubina (markeri oštećenja jetre) u bolesnika s PBC-om te se to smatralo pokazateljem poboljšanja stanja jetre. Međutim, kliničke koristi od lijeka Ocaliva bilo je potrebno dokazati u dodatnim ispitivanjima, koja je EMA zatražila kao dio uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Konkretno, [ispitivanje 747-302](#) bilo je randomizirano kliničko ispitivanje usmjereno na potvrđivanje kliničkih koristi i sigurnosti primjene lijeka Ocaliva u bolesnika u kojih ursodeoksikolna kiselina (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA, drugi lijek za PBC) ne djeluje dovoljno dobro ili koji ne mogu uzimati UDCA.

CHMP je pregledao nalaze tog ispitivanja, zajedno s drugim dostupnim podacima, uključujući stvarne podatke i podatke iz popratnih ispitivanja koje je dostavila tvrtka koja stavlja lijek Ocaliva u promet te informacije koje su dostavile udruge zdravstvenih radnika i bolesnika. Osim toga, CHMP je uzeo u obzir povratne informacije skupine stručnjaka za bolesti jetre, koji su dali svoja mišljenja o specifičnim pitanjima koja je postavio CHMP te mišljenja ljudi s iskustvom života s PBC-om.

Nakon pregleda dostupnih dokaza, odbor je zaključio da kliničke koristi od lijeka Ocaliva nisu potvrđene. Konkretno, u ispitivanju 747-302 nije se uspjelo dokazati da je lijek Ocaliva učinkovitiji od placeba (prividnog liječenja) u pogledu broja bolesnika u kojih se bolest pogoršala ili koji su umrli, u ukupnoj populaciji i u skupini bolesnika s ranim stadijem PBC-a.

Odbor je također smatrao da podatci iz potpornih ispitivanja i podatci iz stvarnih uvjeta nisu bili dostatni kako bi potvrdili koristi od lijeka Ocaliva te da nisu mogli biti protuteža negativnih rezultatima ispitivanja 747-302. Stoga je CHMP zaključio da koristi od lijeka Ocaliva ne nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučio ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj uniji (EU).

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Mišljenje CHMP-a poslano je Europskoj komisiji koja je 30. kolovoza 2024. donijela pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a.

Informacije za bolesnike

- U nedavnom ispitivanju nije potvrđeno da je lijek Ocaliva (obetikolna kiselina) učinkovit u liječenju primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC, autoimunog stanja koje uzrokuje postupno uništavanje malih žučnih kanala u jetri).
- U ispitivanju 747-302 nije dokazano da je lijek Ocaliva učinkovitiji od placeba (prividnog liječenja) u pogledu broja bolesnika u kojih se bolest pogoršala ili koji su umrli, u ukupnoj populaciji i u skupini bolesnika s ranim stadijem PBC-a.
- Odbor EMA-e za lijekove za humanu uporabu (CHMP) stoga je preporučio da se lijek Ocaliva povuče iz prometa u Europskoj uniji jer se smatra da njegove koristi više ne nadmašuju s njim povezane rizike. Međutim, tvrtka može i dalje isporučivati lijek putem programa milosrdnog davanja ili programa za pojedinačne bolesnike koji već primaju lijek Ocaliva.
- Ako uzimate lijek Ocaliva, trebali biste razgovarati sa svojim liječnikom o toj odluci i o tome što to znači za vas i vaše liječenje.

Informacije za zdravstvene radnike

- Pregledom dostupnih podataka zaključeno je da kliničke koristi od lijeka Ocaliva (obetikolna kiselina), koji se koristi za liječenje primarnog žučnog kolangitisa (PBC), nisu potvrđene.
- Konkretno, u ispitivanju 747-302 nisu utvrđene razlike između lijeka Ocaliva i placeba u pogledu primarne kompozitne mjere ishoda, odnosno smrti, transplantacije jetre ili dekompenzacije jetre u ukupnoj populaciji bolesnika s PBC-om koji ne odgovaraju na liječenje ili ne podnose ursodeoksikolnu kiselinu (HR 1,01 [95 % CI: 0,68, 1,51], p-vrijednost: 0,954).
- EMA je stoga preporučila da se odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ocaliva ukine u Europskoj uniji jer se više ne smatra da njegove koristi nadmašuju s njim povezane rizike. Međutim, tvrtka i dalje može postojećim bolesnicima isporučivati lijek putem programa milosrdnog davanja ili programa za pojedinačne bolesnike.
- Zdravstveni radnici ne bi smjeli započinjati primjenjivati lijek Ocaliva na novim bolesnicima izvan kliničkog ispitivanja. Za bolesnike koji se trenutačno liječe lijekom Ocaliva potrebno je razmotriti dostupne mogućnosti liječenja.

Zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju lijek poslano je pismo zdravstvenim radnicima (engl. *direct healthcare professional communication*, DHPC). Pismo zdravstvenim radnicima objavljeno je i na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

Više o lijeku

Ocaliva (obetikolna kiselina) koristi se za liječenje odraslih s primarnim bilijarnim kolangitisom (PBC), autoimunim stanjem u kojem dolazi do postupnog uništavanja žučnih kanala u jetri. Zbog oštećenja žučnih kanala žuč se nakuplja u jetri i uzrokuje oštećenje jetrenog tkiva. To može dovesti do stvaranja ožiljaka i zatajenja jetre te može povećati rizik od raka jetre. Ocaliva se primjenjuje zajedno s drugim

lijekom, ursodeoksikolnom kiselinom (UDCA), u bolesnika koji ne odgovaraju dovoljno dobro na liječenje samo UDCA-om, te kao monoterapija u bolesnika koji ne mogu uzimati UDCA.

PBC je rijetka bolest, a lijek Ocaliva dobio je [status „lijeka za rijetke bolesti“](#) 27. srpnja 2010.

Lijek Ocaliva dobio je [uvjetno odobrenje za stavljanje u promet](#) u prosincu 2016. Uvjetno odobrenje izdaje se na temelju manje opsežnih podataka nego što je to obično potrebno. Izdaje se za lijekove koji ispunjavaju nezadovoljenu medicinsku potrebu za liječenjem teških bolesti i ako koristi od njihova ranijeg stavljanja na raspolaganje nadmašuju sve rizike povezane s primjenom lijekova dok se čekaju dodatni dokazi.

U vrijeme odobrenja glavno ispitivanje pokazalo je da su se lijekom Ocaliva smanjile razine tvari ALP i bilirubina u krvi (markeri oštećenja jetre) u bolesnika s PBC-om, uključujući one koji se ne mogu liječiti UDCA-om. Smanjenja vrijednosti ALP-a i bilirubina smatrala su se pokazateljima za buduća poboljšanja stanja jetre. Međutim, koristi od lijeka Ocaliva bilo je potrebno potvrditi u dodatnim ispitivanjima.

Stoga je lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet pod uvjetom da tvrtka dostavi dodatne podatke o koristima i sigurnosti primjene lijeka iz dvaju dodatnih ispitivanja (ispitivanje 747-302 i ispitivanje 747-401).

Više informacija o lijeku dostupno je na [mrežnom mjestu EMA-e](#).

Više o postupku

Ocjenjivanje lijeka Ocaliva pokrenuto je na zahtjev Europske komisije, u skladu s [člankom 20. Uredbe \(EZ\) br. 726/2004](#).

Proveo ga je Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP), nadležan za pitanja koja se odnose na lijekove za primjenu u ljudi, koji je usvojio mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj komisiji koja je 30. kolovoza 2024. donijela pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a.

Svojim rješenjem od 4. rujna 2024. u predmetu T-455/24 R, predsjednik Općeg suda privremeno je obustavio odluku Europske komisije od 30. kolovoza 2024. kojom je ukinuto uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka Ocaliva u promet.

Rješenjem od 26. studenoga 2024. predsjednik Općeg suda poništio je prethodno rješenje od 4. rujna 2024., što znači da je ukidanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka Ocaliva Europske komisije ponovno stupilo na snagu.