

Prilog
Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

U trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Ocaliva (OCA) postojala je nesigurnost u pogledu stupnja korelacije opaženih promjena laboratorijskih parametara (razine alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina (BR)) s kliničkim ishodima. Zatraženo je provođenje ispitivanja 747-302 (koje se još naziva COBALT) kako bi se otklonila ta nesigurnost.

U listopadu 2023. CHMP je donio zaključak da ispitivanje 747-302 nije uspjelo dokazati kliničku korist od lijeka Ocaliva za cjelokupni spektar bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC). U tom kontekstu, CHMP je nadalje smatrao da se mjere za smanjenje rizika koje je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući ograničenje indikacije na bolesnike s manje teškim oblikom bolesti, smatraju nedostatnima u okviru izmjene kojom bi se u tom trenutku prešlo na potpuno odobrenje za stavljanje lijeka u promet. CHMP je smatrao da ti rezultati, koji upućuju na mogući nedostatak djelotvornosti i pogoršanje sigurnosnog profila, izazivaju ozbiljnu zabrinutost u pogledu toga nadmašuje li korist od lijeka Ocaliva i dalje s njim povezane rizike u odobrenoj indikaciji.

U skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europska komisija zatražila je 12. listopada 2023. mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ocaliva zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Provedba ispitivanja 747-302 i podnošenje njegovih rezultata određeni su kao posebna obveza (SOB) u trenutku izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet (SOB 1) s ciljem potvrđivanja povoljnog omjera koristi i rizika za potrebe uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka Ocaliva.

U ispitivanju 747-302, u kojem je zabilježeno 67 % planiranih događaja (nezanemariv udio), nisu utvrđene nikakve razlike između liječenja u pogledu primarne kompozitne mjere ishoda, odnosno smrti, transplantacije jetre ili dekompenzacije jetre, u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT populaciji): Omjer hazarda (HR) 1,01 (95 % CI: 0,68; 1,51), p-vrijednost: 0,954. U dekompenziranih bolesnika (koji su trenutačno isključeni iz odobrene indikacije) opažena je brojčana neravnoteža u korist placeba (HR 1,22; [95 % CI: 0,65; 2,28.]), iako nije statistički značajna. U podskupini bolesnika s kompenziranim PBC-om, koja je obuhvaćena trenutačno odobrenom indikacijom, rezultati su bili gotovo jednaki u obje liječene skupine (21,3 % za lijek Ocaliva u odnosu na 21,7 % za placebo, HR 0,98 [95 % CI: 0,58; 1,64]). Stoga ispitivanjem nije dokazana djelotvornost primjene lijeka Ocaliva u relevantnim kliničkim ishodima i u bolesnika u svim dijelovima spektra ozbiljnosti bolesti PBC.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet tvrdi da se zbog preranog prekida ispitivanja, to jest zbog „pitanja izvedivosti“, ispitivanjem nije mogao otkriti predloženi učinak liječenja. Međutim, prema mišljenju CHMP-a, vrlo je malo vjerojatno da bi uočeni učinak gotovo 70 % planiranog broja događaja bio izostao da ispitivanje nije prijevremeno prekinuto jer bi se u slučaju stvarne kliničke koristi očekivao barem dosljedan trend u glavnim kliničkim mjerama ishodima (čak i ako nisu statistički značajne), ali nije uočen takav trend.

Analize sekundarnih mjera ishoda pokazuju da je samo 21 bolesnik (6,3 %) koji je sudjelovao u ispitivanju 747-302 postigao primarnu mjeru ishoda, kako je utvrđena u početnom ključnom ispitivanju 3. faze 747-301, odnosno vrijednost ALP-a < 1,67x ULN i ukupni bilirubin ≤ ULN i smanjenje razine ALP-a od ≥15 % u odnosu na početnu vrijednost. Napominje se da je stopa bolesnika koji su odgovorili na liječenje (udio bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda) bila znatno niža u usporedbi s prethodno prijavljenom, a to je bio slučaj u obje liječene skupine, uz smanjenje od oko 70 % u svakoj skupini u usporedbi s odgovarajućom skupinom iz prethodnog ispitivanja (10,1 % za lijek Ocaliva u odnosu na 2,4 % za placebo u ispitivanju 747-302 u usporedbi s 34,0 % za lijek Ocaliva u odnosu na

7 % za placebo u ispitivanju 747-301). Nisu prijavljene statistički značajne razlike, što dodatno povećava nesigurnost u pogledu stvarne djelotvornosti lijeka Ocaliva u liječenju PBC-a. Malo je vjerojatno da će ispitanici s višim vrijednostima na početku liječenja dosegnuti normalne (ili gotovo normalne) biokemijske vrijednosti ALP-a/BR-a te se očekuju slične apsolutne promjene vrijednosti ALP-a (i stoga slične koristi od liječenja). Međutim, stvarno značenje uočenih kvantitativnih smanjenja vrijednosti ALP-a/BR-a uz primjenu lijeka Ocaliva i promjene pokazatelja fibroze i dalje je neizvjesno zbog nedostatka korelacije s kliničkim ishodima.

Razmotreni su dodatni podatci, uključujući podatke iz četiri ispitivanja dokaza u stvarnim uvjetima i iz dugoročnog produženog glavnog ispitivanja 3. faze za procjenu sigurnosti lijeka (LTSE), kojim je potkrijepljen zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet (ispitivanje 747-301). U tim su ispitivanjima opaženi omjeri hazarda povoljni za lijek Ocaliva, iako sa širokim intervalima pouzdanosti. Međutim, smatra se da je odstupanje podataka iz stvarnih uvjeta od rezultata opaženih u kontroliranom ispitivanju uzrokovano nedostatkom randomizirane usporedbe s vrlo visokim rizikom od rezidualnih zbunjujućih učinaka na vrijednost na početku liječenja i tijekom praćenja. Stoga se, ukupno gledajući, rezultati dostavljeni iz prethodno navedenih ispitivanja/analiza vanjske kontrole, koji se temelje na podacima iz stvarnih uvjeta, ne smatraju pouzdanim dokazima koji su dostatni za prevladavanje negativnih rezultata dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja. Ta druga ispitivanja i dostupni dokazi u stvarnim uvjetima (engl. real-world evidence, RWE) stoga se smatraju samo komplementarnima i eksplorativnima, ali ne i dostatnima za dokazivanje kliničke djelotvornosti lijeka Ocaliva.

Ukratko, pokazalo se da se primjenom lijeka Ocaliva snižavaju razine ALP-a (i bilirubina) iako je taj učinak skroman, a njegova se klinička relevantnost tek treba dokazati, naročito s obzirom na to da potvrdno ispitivanje nije dokazalo djelotvornost lijeka Ocaliva u kliničkim ishodima. S tim se zaključkom slaže i AHEG (*ad hoc* ekspertna skupina), koji je sazvan za vrijeme trenutačnog postupka. Stručnjaci su smatrali da klinička relevantnost (u smislu histološkog poboljšanja ili kliničkog ishoda) biokemijskih promjena izazvanih lijekom Ocaliva nije dokazana te da su stoga potrebni dodatni podatci o kliničkim ishodima kako bi se utvrdio klinički učinak lijeka Ocaliva i njegova korelacija s biokemijskim promjenama.

Sa stajališta sigurnosti primjene lijeka, ispitivanje 747-302 pokazalo je, slično kao i podatci razmatrani za potrebe zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet i poznati sigurnosni profil lijeka Ocaliva, usporedivo visoke stope incidencije svih vrsta štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (engl. treatment-emergent adverse events, TEAE) u skupini koja je primala lijek Ocaliva i u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su primali lijek Ocaliva opažena je viša incidencija TEAE-ova, teških TEAE-ova, TEAE-ova koji su doveli do prekida liječenja i TEAE-ova koji su doveli do smrti u općoj populaciji za ispitivanje sigurnosti i u podskupini bolesnika s kompenziranom bolešću jetre. Osim toga, i dalje postoji zabrinutost u pogledu viših stopa zabilježenih u bolesnika liječenih lijekom Ocaliva zbog nekih relevantnih štetnih događaja od posebnog interesa (AESI), kao što su kardiovaskularni događaji (uključujući procijenjenu ozbiljnu srčanu nuspojavu (MACE)), bubrežni događaji (uključujući akutnu bubrežnu ozljedu (AKI)), oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (DILI) i događaji portalne hipertenzivne gastropatije, presađivanje jetre i smrtni slučajevi, u ukupnoj sigurnosnoj populaciji i u podskupini bolesnika s kompenziranom bolešću. Dodatne analize na temelju dobi (< 65 i ≥ 65) upućuju na lošiji profil podnošljivosti i sigurnosti u podskupini starije populacije. U skladu s prethodnim nalazima, dokazan je negativan učinak na pruritus, jedan od glavnih simptoma PBC-a. To je bio najčešći TEAE, s višom incidencijom u skupini koja je primala lijek Ocaliva (78,6 %) nego u skupini koja je primala placebo (51,2 %). Slični podatci zabilježeni su u podskupini bolesnika s kompenziranom bolešću (79 % za lijek Ocaliva u odnosu na 51 % za placebo).

Ukupno gledajući, utvrđeni rizici u populaciji bolesnika s PBC-om, za koje je lijek Ocaliva indiciran, potvrđeni su u ograničenoj podskupini inače asimptomatskih bolesnika ili onih s PBC-om u ranoj fazi.

Sigurnosni profil lijeka Ocaliva smatrao bi se prihvatljivim samo u slučaju nedvojbeno dokazane kliničke koristi koja mijenja tijek bolesti. Budući da ispitivanje nije bilo uspješno, a podatci iz kohorti u stvarnim uvjetima pokazali su povećani rizik od štetnih događaja povezanih s jetrom u bolesnika s cirozom, portalnom hipertenzijom i povišenim bilirubinom koji su primali lijek Ocaliva (De Vincentis, 2022.¹), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se rezultati ispitivanja dodatno ograniče na potpopulaciju u ranom stadiju PBC-a (tj. da se isključe bolesnici s kliničkim dokazima portalne hipertenzije i da se prekine liječenje ako ukupna razina bilirubina poraste iznad 1,5 mg/d), za koje tvrdi da bi omjer koristi i rizika bio pozitivan. U slučaju primjene pravila o prekidu liječenja, liječnicima bi se u sažetku opisa svojstava lijeka savetovalo da istraže kliničke dokaze o portalnoj hipertenziji te da trajno prekinu liječenje kada se oni otkriju.

Iako je u toj potpopulaciji uočeno poznato smanjenje razine ALP-a i drugih biomarkera, *post hoc* analizom djelotvornosti u prethodno navedenoj ograničenoj populaciji nije se potvrdila statistički značajna razlika u pogledu smrtnog ishoda, transplantacije jetre ili dekompenzacije jetre u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (HR=0,62, CI: 0,25; 1,55), s čime su se složili i stručnjaci iz AHEG-a, koji su izjavili da potvrdno ispitivanje 747-302 nije potvrdilo djelotvornost lijeka Ocaliva na temelju kliničkih mjera ishoda ni u jednoj podskupini uključene populacije bolesnika.

Također, kako bi se podržao ovaj prijedlog, predstavljeni su usporedni podatci o sigurnosti primjene u ograničenim podskupinama bolesnika s PBC-om bez ciroze ili s kompenziranom cirozom bez kliničkih dokaza portalne hipertenzije ili prethodnog dekompenzacijskog događaja. Iako je ukupni broj štetnih događaja u tim podskupinama bio nizak zbog smanjene veličine uzorka ($n = 68$ za lijek Ocaliva u odnosu na $n = 61$ za placebo), opažena je veća učestalost događaja u bolesnika koji su primali lijek Ocaliva u usporedbi s onima koji su primali placebo, slično onome što je opaženo u populaciji koja odgovara trenutno odobroj indikaciji. Osim toga, potvrđeno je povećanje broja kardiovaskularnih štetnih događaja (uključujući velike kardiovaskularne štetne događaje), oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, oštećenja bubrega, smrti uzrokovane transplantacijom i slabe podnošljivosti liječenja u ukupnoj populaciji u ispitivanju i u podskupini ograničenoj na bolesnike u ranoj fazi bolesti, što odražava ranije nalaze priložene zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Nadalje, budući da se radilo o analizi na temelju podataka iz podskupine ispitanika ograničene na bolesnike u ranoj fazi PBC-a iz ispitivanja 747-302, otežano je tumačenje prijavljenih rezultata.

Tijekom postupka nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je i alternativno pravilo o prekidu liječenja koje treba dodati, odnosno da se primjena lijeka Ocaliva trajno obustavlja ako se nakon 12 mjeseci liječenja razina ALP-a ne spusti na unaprijed utvrđene razine. To pravilo o prekidu liječenja nije prihvaćeno jer je CHMP na temelju dostupnih podataka smatrao da ALP nije validirani biomarker za djelotvornost kliničkog ishoda za lijek Ocaliva. Općenito, na temelju prethodno navedenog, CHMP nije prihvatio ograničenje na tu populaciju bolesnika, zajedno s pravilima o prekidu liječenja koja se temelje na razinama bilirubina ili ALP-a, kao potporu pozitivnom omjeru koristi i rizika. Što je najvažnije, kako je prethodno navedeno, u ispitivanju 747-302 nije dokazana nikakva djelotvornost primjene lijeka Ocaliva u relevantnim kliničkim ishodima i u cijelom spektru bolesnika s PBC-om.

Nadalje, predložena ograničena indikacija nije se smatrala prihvatljivom iz sljedećih razloga:

- 1) u podskupini bolesnika u ranoj fazi bolesti nije utvrđena jasna klinička korist;
- 2) sigurnosni rizici već su bili vidljivi u ovoj potpopulaciji;
- 3) početak primjene lijeka Ocaliva u tih bolesnika značio bi izlaganje te „manje pogođene” podskupine poznatom sigurnosnom profilu lijeka Ocaliva tijekom duljeg razdoblja, ali s neizvjesnom učinkovitošću.

¹ De Vincentis A, Terracciano F, D'Amato D, Invernizzi P, Morgando A, Vanni E. Real-world data on longterm effectiveness and safety of obeticholic acid for primary biliary cholangitis: first release from Italian RECAPITULATE study (poster). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, SAD 2022.

Zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene lijeka Ocaliva potvrdili su i stručnjaci AHEG-a, i to zbog nedostatka odgovarajućih podataka za definiranje populacije bolesnika koja bi vjerojatno bolje podnosila lijek Ocaliva.

Stručnjaci su također smatrali da RWE ne pruža dovoljno jamstva u pogledu prihvatljivog sigurnosnog profila s obzirom na poznate nedostatke podataka iz stvarnih uvjeta, kao što su pristranost pri odabiru i prijavljivanju.

Osim toga, s obzirom na dugu prirodnu povijest bolesti koja zahtijeva dugoročno liječenje, nedostatak odgovarajućih dokaza kojima bi se potkrijepila klinička korist od lijeka Ocaliva i nezanemarivi sigurnosni rizici, nije prihvatljivo izlaganje bolesnika s PBC-om u ranijoj fazi.

Zaključno, u kontekstu neuspjelog potvrdnog ispitivanja 747-302, sveukupno dostupni podatci iz kliničkih ispitivanja i stvarnih uvjeta ne potvrđuju kliničku korist lijeka Ocaliva u njegovoj odobrenjnoj indikaciji ni u predloženoj ciljnoj populaciji ograničenoj na podskupinu bolesnika bez kliničkih dokaza portalne hipertenzije ili s nižom razinom bilirubina ili ograničenim sniženjem razine ALP-a nakon 12 mjeseci liječenja. Slijedom toga, uzimajući u obzir sve dostupne podatke, uključujući klinička ispitivanja i podatke iz stvarnih uvjeta, kao i stajališta predstavnika pacijenata te stajališta koja je skupina neovisnih stručnjaka izrazila na *ad hoc* sastanku i pisane intervencije trećih strana, CHMP je zaključio da djelotvornost lijeka Ocaliva nije utvrđena i da je stoga omjer koristi i rizika od lijeka Ocaliva negativan.

Iako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveo da će se u budućnosti možda provesti ispitivanje u kojem će se primjenjivati okvir za emulaciju ciljanog ispitivanja kako bi se osigurali dodatni podatci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Ocaliva, to ne utječe na zaključak koji se temelji na trenutačno dostupnim podacima.

Kako bi se osigurala stalna opskrba lijekom Ocaliva bolesnicima koji su trenutačno na terapiji i za koje se, prema mišljenju nadležnog liječnika, čini da imaju koristi od liječenja obetokolnom kiselinom, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je privremeno zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet uz izmjene informacija o lijeku, odnosno uz navođenje da je liječenje rezervirano za tu skupinu bolesnika. Međutim, to nije opcija s obzirom na jasan zaključak da je omjer koristi i rizika negativan. CHMP je napomenuo da u slučaju opoziva odobrenja za stavljanje lijeka u promet u zakonodavstvu Europske unije postoje odredbe *lex specialis* (članak 117. stavak 3. Direktive 2011/83/EZ) u kojima se predviđa mogućnost dopuštanja kontinuirane opskrbe nakon opoziva odobrenja za stavljanje u promet ako to nacionalna nadležna tijela smatraju primjerenim.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Ocaliva.
- CHMP je pregledao rezultate ispitivanja 747-302 (COBALT), što je posebna obveza (SOB#1) u skladu s člankom 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, koje je provedeno s ciljem potvrđivanja povoljnog omjera koristi i rizika za potrebe uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet lijeka Ocaliva.
- CHMP je također uzeo u obzir sve dostupne podatke, uključujući odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku i tijekom usmenog obrazloženja, stajališta predstavnika bolesnika, kao i stajališta skupine neovisnih stručnjaka na *ad hoc* sastanku i pisane intervencije primljene od trećih strana.

- CHMP je napomenuo da u ispitivanju 747-302 nije opažena klinička korist od primjene lijeka Ocaliva, neovisno o fazi bolesti.
- CHMP je smatrao da, u kontekstu neuspješnog potvrdnog ispitivanja 747-302, sveukupni podatci dostupni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja i podatci iz stvarnih uvjeta ne potvrđuju kliničku korist od lijeka Ocaliva u odobrenoj indikaciji niti u predloženoj ciljnoj populaciji koja je ograničena na podskupinu bolesnika bez kliničkih dokaza portalne hipertenzije ili s nižim razinama bilirubina ili ograničenim sniženjem razine ALP-a nakon 12 mjeseci liječenja.
- Slijedom toga, Odbor je zaključio da djelotvornost lijeka Ocaliva nije utvrđena i da stoga omjer koristi i rizika od lijeka Ocaliva nije povoljan.

Stoga CHMP smatra da je potrebno opozvati odobrenje(a) za stavljanje u promet lijeka Ocaliva.

Lijek koji više nije odobren