

Melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az Ocaliva (OCA) forgalombahozatali engedélyének kiadásakor továbbra is bizonytalanság állt fenn abban a tekintetben, hogy a laboratóriumi paraméterekben megfigyelt változások (az alkalikus foszfatáz (ALP) és a bilirubin (BR) szintje) milyen mértékben korreláltak a klinikai eredményekkel. Ennek a bizonytalanságnak az enyhítése érdekében a 747-302. számú (COBALT elnevezésű) vizsgálat elvégzését kérték.

2023 októberében a CHMP úgy vélte, hogy a 747-302. számú vizsgálat nem igazolta az Ocaliva klinikai előnyét a primer biliaris cholangitisben (PBC) szenvedő betegeknél. Ezzel összefüggésben a CHMP továbbá úgy vélte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések, köztük a javallat kevésbé súlyos betegségben szenvedő betegekre történő korlátozása, elégtelennek tekintendő egy olyan módosítás keretében, amelynek célja az adott időpontban a teljes forgalombahozatali engedélyre történő átállás. A CHMP úgy ítélte meg, hogy ezek az eredmények, amelyek a hatékonyság potenciális hiányát mutatják és rontják a biztonságossági profilt, komoly aggályokat vetnek fel azzal kapcsolatban, hogy az Ocaliva előnyei továbbra is meghaladják-e a kockázatokat az engedélyezett javallatban.

2023. október 12-én az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján kikérte az Ügynökség véleményét arról, hogy az Ocaliva forgalombahozatali engedélyét fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A 747-302. számú vizsgálat elvégzését és eredményeinek benyújtását specifikus kötelezettségként (SOB) írták elő a feltételes forgalombahozatali engedély kiadásának (SOB 1) időpontjában azzal a céllal, hogy megerősítsék a kedvező előny-kockázat profilt az Ocaliva feltételes forgalombahozatali engedélyének kiadásához.

A 747-302. számú vizsgálat szerint a tervezett események 67%-a (nem elhanyagolható hányada) nem mutatott különbséget a halálozás, a májtranszplantáció és a májdekompensáció elsődleges összetett végpontja tekintetében a kezelési szándék szerinti (intention to treat, ITT) populációban: Relatív hazard (HR): 1,01 (95% CI: 0,68, 1,51), p-érték: 0,954. Dekompensált betegek esetében (akik jelenleg ki vannak zárva az engedélyezett javallatból) a placebo javára számbeli kiegyensúlyozatlanságot figyeltek meg (HR 1,22; [95% CI: 0,65, 2,28]), bár az statisztikailag nem szignifikáns. A jelenleg engedélyezett javallatba tartozó kompenzált PBC-ben szenvedő betegek alcsoportjában az eredmények közel azonosak voltak mindkét kezelési karon (21,3% az OCA és 21,7% a placebo esetében, HR: 0,98 [95% CI: 0,58, 1,64]). A vizsgálat tehát nem igazolta az OCA-kezelés hatásosságát a releváns klinikai eredmények tekintetében és a különböző súlyosságú PBC-ben szenvedő betegeknél sem.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azt állítja, hogy a vizsgálat idő előtti, azaz „megvalósíthatósági problémák” miatti befejezése miatt a vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a javasolt terápiás hatás kimutatásához. A CHMP véleménye szerint azonban nagyon valószínűtlen, hogy a tervezett számú esemény közel 70%-ánál megfigyelt hatásosság hiánya visszafordítható lett volna, ha a vizsgálatot idő előtt nem zárták volna le, mivel valós klinikai előny esetén legalább egy következetes (még ha statisztikailag nem is szignifikáns) tendencia várható lett volna a fő klinikai végpontokban, de semmilyen tendencia nem volt megfigyelhető.

A másodlagos végpontok elemzése az azt mutatják, hogy a 747-302. számú vizsgálatba bevont betegek közül összesen csupán 21 (6,3%) érte el a kezdeti, pivotális, III. fázisú (747-301. sz.) vizsgálatban meghatározott elsődleges végpontot, amely az ALP a normálérték felső határának (ULN) kevesebb mint 1,67-szerese, és az összbilirubin $\leq$ ULN, és az ALP csökkenése a kiindulási értékhez képest $\geq 15\%$ volt. Meg kell jegyezni, hogy a válaszadók (az elsődleges végpontot elérő betegek) aránya lényegesen

alacsonyabb volt a korábban jelentetthez képest, és ez volt a helyzet mindkét kezelési karon, körülbelül 70%-os csökkenést eredményezve az előző vizsgálat megfelelő kezelési karjával összehasonlítva (a 747-301. számú vizsgálatban az OCA 34,0%-os, és a placebo 7%-os arányával szemben a 747-302. számú vizsgálatban az OCA esetében 10,1%, a placebo esetében pedig 2,4% volt az arány). Nem jelentettek statisztikailag szignifikáns különbségeket, ami még további bizonytalanságokat okozott az OCA PBC kezelését illető tényleges hatásosságának tekintetében. Ugy tekinthető, hogy a kiinduláskor magasabb értékeket mutató alanyok valószínűleg nem érnek el normális (vagy a normálishoz közeli) biokémiai ALP-/BR-értékeket, és az ALP-értékek hasonló abszolút változásai (és így a kezelésből származó hasonló előnyök) várhatók, azonban az Ocaliva hatására megfigyelt ALP-/BR-értékek mennyiségi csökkenésének és a fibrózis mutatói változásának tényleges jelentése továbbra is bizonytalan a klinikai eredményekkel való összefüggés hiányában.

További adatokat, köztük négy, valós körülmények között végzett vizsgálatból, és a forgalombahozatali engedély iránti kérelmet (MAA-t) alátámasztó, pivotális, III. fázisú (747-301. sz.) vizsgálat hosszú távú biztonságossági kiterjesztéséből (LTSE) származó adatokat is figyelembe vettek. Ezekben a vizsgálatokban az OCA előnyét mutató kockázati arányokat figyeltek meg mindamelllett, hogy a konfidenciaintervallumok tágak voltak. A valós körülmények között és a kontrollált vizsgálat során gyűjtött adatok közötti eltérés azonban a randomizált összehasonlítás hiányának tudható be, ami a maradék zavaró hatás nagyon magas kockázatával jár a kiindulási adatok kiegyensúlyozottságában és az utánkövetéskor is. Ezért összességében a fent említett külső kontroll vizsgálatokból/elemzésekből származó, valós körülmények között gyűjtött adatokon alapuló eredmények nem tekinthetők megbízható és elegendő bizonyítéknak ahhoz, hogy cáfolják a kettős vak, randomizált, placebokontroll vizsgálat negatív eredményeit. Ezért ezek az egyéb vizsgálatok és a valós körülmények között gyűjtött bizonyítékok csak kiegészítő és feltáró jellegűnek tekinthetők, de nem elegendők az Ocaliva klinikai hatásosságának bizonyításához.

Összefoglalva, az OCA-kezelés bizonyítottan csökkenti az ALP (és a bilirubin) szintjét, bár ez a hatás mérsékelt, és ennek klinikai jelentőségét továbbra is bizonyítani kell, figyelembe véve különösen azt, hogy a megerősítő vizsgálat nem igazolta az OCA-kezelés hatásosságát klinikai kimenetek tekintetében.

Ezzel a következtetéssel egyetért a jelenlegi eljárás során összehívott ad hoc szakértői csoport (AHEG) is. A szakértők úgy vélték, hogy az Ocaliva által kiváltott biokémiai változások klinikai jelentőségét (a szövettani javulás vagy a klinikai kimenetel tekintetében) továbbra is igazolni kell, és ezért a klinikai kimenetekre vonatkozó további adatokra lenne szükség az Ocaliva klinikai hatásának és a biokémiai változásokkal való korrelációjának meghatározásához.

Biztonságossági szempontból a 747-302. számú vizsgálat az MAA vonatkozásában értékelt adatokhoz és az Ocaliva ismert biztonságossági profiljához hasonlóan magas incidenciákat mutatott a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (TEAE) valamennyi típusára vonatkozóan az OCA-kezelés és a placebokar esetében. Az OCA-val kezelt betegeknek magasabb volt a TEAE-k, a súlyos TEAE-k, a kezelés abbahagyásához vezető TEAE-k, és a halálhoz vezető TEAE-k incidenciája mind az általános biztonságossági populációban, mind pedig a kompenzált májbetegségben szenvedő betegek alcsoportjában. Ezenfelül továbbra is aggodalomra ad okot az OCA-val kezelt betegeknek néhány releváns, különös érdeklődésre számot tartó nemkívánatos esemény (AESI), például a cardiovascularis események (beleértve a minősített súlyos nemkívánatos cardiovascularis eseményeket (MACE)), a renalis események (beleértve az akut vesekárosodást), a gyógyszer okozta májkárosodás (DILI) és a portális hipertensio miatti gastropathiás események, a májátültetés és a minősített halálesetek kapcsán megfigyelt gyakoribb előfordulás, mind az általános biztonságossági populációban, mind a kompenzált betegségben szenvedő betegek alcsoportjában. Az életkor (<65 és ≥65) alapján végzett további elemzések rosszabb tolerálhatósági és biztonságossági profilt mutattak az időskorú betegek alcsoportjában. A korábbi megállapításokkal összhangban negatív hatást mutattak ki a pruritus, a PBC

egyik fő tünetének tekintetében. Ez volt a leggyakrabban jelentett TEAE, amelynek incidenciája magasabb volt az OCA-val kezelt csoportban (78,6%), mint a placebocsoportban (51,2%). Hasonló értékeket figyeltek meg a betegek kompenzált alcsoportjában (Ocaliva 79%, illetve placebo 51%).

Összességében a PBC-populációban azonosított kockázatokat, amelyeknél az Ocaliva javallott, megerősítették a korlátozott, egyébként tünetmentes, vagy korai stádiumú PBC-alcsoportban is. Az Ocaliva biztonságossági profilját csak egy egyértelműen igazolt betegségmódosító klinikai előny esetén lehetne elfogadhatónak tekinteni. Mivel a vizsgálat sikertelen volt, és a valós körülmények között vizsgált kohorszokból származó adatok a hepaticus nemkívánatos események fokozott kockázatát mutatták az Ocaliva-val kezelt, cirrhosisban, portalis hypertenzióban és emelkedett bilirubinszintben szenvedő betegeknél (De Vincentis, 2022¹), a forgalombahozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a vizsgálati eredményeket tovább korlátozzák egy korai stádiumú PBC-re korlátozott alpopulációra (vagyis kizárják azokat a betegeket, akiknél a portalis hypertensio klinikailag bizonyított, és megszakítják a kezelést, ha az összbilirubin 1,5 mg/dl fölé emelkedik), amelynél az állításuk szerint az előny-kockázat profil pozitív lenne. Ha ez a leállítási szabály teljesülne, akkor a kezelőorvosoknak az alkalmazási előíráson keresztül azt tanácsolták volna, hogy vizsgálják ki a portalis hypertensio klinikai bizonyítékait, és ha azt kimutatják, akkor a kezelést végleg le kell állítani.

Míg ebben az alpopulációban is az ALP és más biomarkerek ismert csökkenését figyelték meg, a fenti, korlátozott populációt vizsgáló post hoc hatásossági elemzés nem tudta megerősíteni a halálozás, a májátültetés vagy a májdekompensáció tekintetében a statisztikailag szignifikáns különbséget a placebocsoporthoz képest (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), amelyet az AHEG szakértői is alátámasztottak, akik kijelentették, hogy a 747-302. számú megerősítő vizsgálat a klinikai kimenetek mérései alapján nem igazolta az Ocaliva hatásosságát a bevont betegpopuláció egyik alcsoportjánál sem.

Ugyancsak e javaslatot alátámasztó összehasonlító biztonságossági adatokat nyújtottak be PBC-ben szenvedő, nem cirrhotikus vagy olyan, kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek korlátozott alcsoportjára vonatkozóan, amelynél nem volt klinikai bizonyíték a portalis hypertenzió vagy korábbi dekompenzációs eseménynek. Míg a nemkívánatos események száma összességében alacsony volt ezeknél az alcsoportoknál a csökkent mintaméret miatt (az OCA esetében n=68, illetve a placebo esetében n=61), az események magasabb gyakoriságát figyelték meg az OCA-val kezelt betegeknél a placebohoz képest, hasonlóan ahhoz, amit a jelenleg engedélyezett javallatnak megfelelő populációban figyeltek meg. Ezenfelül megerősítették a CV-események (beleértve a MACE-t is), a gyógyszer okozta májkárosodás (DILI), a vesét érintő esemény és a transzplantáció miatti halálozások számának növekedését, és a rossz terápiás tolerálhatóságot mind a teljes vizsgálati populációban, mind a korlátozott korai stádiumú alcsoportban, tükrözve a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben szereplő korábbi eredményeket. Továbbá, mivel ez egy adatvezérelt elemzés volt, amelybe a 747-302. számú vizsgálatban részt vevő, korai stádiumú PBC-ben szenvedő betegek korlátozott alcsoportját vonták be, a jelentett eredmények értelmezése nem teljes.

A forgalombahozatali engedély jogosultja az eljárás során alternatív leállítási szabályt is javasolt az Ocaliva végleges leállítására vonatkozóan, ha 12 hónapos kezelést követően nem mutatható ki az ALP előre meghatározott szintre történő csökkentése. Ezt a leállítási szabályt nem fogadták el, mivel a CHMP úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján az ALP nem validált biomarker az Ocaliva klinikai eredményére vonatkozó hatásosság tekintetében. Összességében a fentiek alapján a CHMP nem fogadta el az erre a betegpopulációra való korlátozást, valamint a bilirubinszinten vagy ALP-szinten alapuló leállítási szabályokat a pozitív előny-kockázat profil támogatása érdekében. Kritikus, ahogy fent is szerepel, hogy a 747-302. számú vizsgálat egyáltalán nem igazolta az OCA-

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 the Italian RECAPITULATE study (poszter). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

kezelés hatásosságát a releváns klinikai kimenetek tekintetében és a különböző súlyosságú PBC-ben szenvedő betegekénél sem.

Továbbá a javasolt korlátozott javallatot sem tartották elfogadhatónak a következő okok miatt:

- 1) a betegség korai stádiumában lévő betegek al csoportjában nem mutattak ki egyértelmű klinikai előnyt;
- 2) a biztonsági kockázatok már nyilvánvalóak voltak ebben az alpopulációban;
- 3) ezeknél a betegekénél az Ocaliva-kezelés elkezdése azt jelentené, hogy ez a „kevésbé érintett” al csoport hosszabb ideig, de bizonytalan hatékonysággal lenne kitéve az Ocaliva ismert biztonságossági profiljának. Az Ocaliva biztonságosságával kapcsolatos aggodalmakat az AHEG szakértői is megerősítették, akik aggodalmukat fejezték ki amiatt, hogy nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok egy olyan betegpopuláció meghatározásához, amely valószínűleg jobban tolerálná az Ocaliva-t.

A szakértők úgy vélték továbbá, hogy a valós körülmények között gyűjtött bizonyítékok nem nyújtottak elegendő bizonyosságot az elfogadható biztonságossági profilról, figyelembe véve a valós adatok, például a kiválasztás és a közlési torzítás ismert gyengeségeit.

Továbbá, tekintettel a hosszú távú kezelést igénylő betegség hosszú, természetes lefolyására, az Ocaliva klinikai előnyeit alátámasztó, megfelelő bizonyítékok hiánya és a nem elhanyagolható biztonsági kockázatok miatt a korai stádiumú PBC-ben szenvedő betegek kezelése nem elfogadható.

Összefoglalva, a 747-302. számú, sikertelen megerősítő vizsgálat kontextusában a klinikai vizsgálatokból és a valós körülmények között gyűjtött adatokból rendelkezésre álló adatok összessége nem igazolja az Ocaliva klinikai előnyét sem az engedélyezett javallatban, sem a javasolt célpopulációban, amely azon betegek al csoportjára korlátozódik, akiknél 12 hónapos kezelést követően nem áll fenn klinikailag bizonyított portalis hipertensio vagy alacsony a bilirubinszintjük vagy az ALP-szintjük korlátozott mértékben csökken. Következésképpen, figyelembe véve a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve a klinikai vizsgálatokat és a valós körülmények között gyűjtött adatokat, valamint a betegképviselők véleményét, független szakértők egy csoportja által egy ad hoc ülésen kifejtett nézeteket, valamint harmadik felektől kapott írásbeli beadványokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az Ocaliva hatásossága nem bizonyított, és ezért az Ocaliva előny-kockázat profilja negatív.

Bár a forgalombahozatali engedély jogosultjától arra vonatkozó tájékoztatás érkezett, hogy a jövőben sor kerülhet egy célvizsgálat-emulációs keretrendszer alkalmazó vizsgálatra, amelynek célja, hogy további adatokat szolgáltatson az Ocaliva hatásosságáról és biztonságosságáról, ez a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján levont következtetést nem befolyásolja.

Annak érdekében, hogy folyamatos Ocaliva-ellátásban részesüljenek a jelenleg kezelés alatt álló betegek közül azok, akik számára a kezelőorvos véleménye szerint az obetukólsav-kezelés előnyös, a forgalombahozatali engedély jogosultja javasolta a forgalombahozatali engedély átmeneti fenntartását a kísérőiratok olyan módosításaival, amelyek azt tükrözik, hogy a kezelés ezen betegcsoportra korlátozódik. Ez azonban nem lehetséges annak az egyértelmű következtetésnek a fényében, hogy az előny-kockázat profil negatív. A CHMP megjegyezte, hogy amennyiben egy gyógyszer forgalombahozatali engedélyét visszavonták, van olyan európai uniós jogszabály (a 2011/83/EK irányelv 117. cikkének (3) bekezdése), amely *lex specialis* rendelkezéseket tartalmaz arra vonatkozóan, hogy az ellátás a forgalombahozatali engedély visszavonása után is engedélyezhető, amennyiben a nemzeti illetékes hatóságok ezt megfelelőnek tartják.

A CHMP véleménye

Mivel:

- A CHMP megfontolta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást az Ocaliva-ra vonatkozóan.
- A CHMP felülvizsgálta a 747-302. számú (COBALT) vizsgálat eredményeit, ami a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerinti különleges kötelezettség (SOB#1), amely vizsgálatot azzal a céllal végezték el, hogy megerősítse az Ocaliva feltételes forgalombahozatali engedélyéhez kapcsolódó kedvező előny-kockázat profilt.
- A CHMP figyelembe vette továbbá az összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázat során benyújtott válaszokat, a betegképviselők véleményét, valamint egy független szakértői csoport által egy ad hoc ülésen kifejtett véleményeket és harmadik felektől kapott írásbeli beadványokat.
- A CHMP megjegyezte, hogy a 747-302. számú vizsgálatban – a betegség stádiumától függetlenül – nem figyeltek meg az Ocaliva-val végzett kezelésből származó klinikai előnyt.
- A CHMP úgy vélte, hogy a 747-302. számú sikertelen megerősítő vizsgálatnál összefüggésben a randomizált klinikai vizsgálatokból és valós körülmények között gyűjtött adatokból rendelkezésre álló adatok összessége nem igazolja az Ocaliva klinikai előnyét sem az engedélyezett javallatban, sem pedig a javasolt célpopulációban, amely azon betegek alcsoportjára korlátozódik, akiknél 12 hónapos kezelést követően nem áll fenn klinikailag bizonyított portalis hipertensio vagy alacsony a bilirubinszintjük vagy az ALP-szintjük korlátozott mértékben csökken.
- Ennek következtében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az Ocaliva hatásossága nem igazolt, és ezért az Ocaliva előny-kockázat profilja nem kedvező.

A CHMP ezért azon a véleményen van, hogy az Ocaliva forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit vissza kell vonni.