

Viðauki
Vísindalegar niðurstöður

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Vísindalegar niðurstöður

Þegar markaðsleyfið var veitt fyrir Ocaliva (OCA) var ennþá óvissa um að hve miklu leyti breytingar á rannsóknarstofum (magn alkalísks fosfatasa (ALP) og bilirúbíns (BR)) tengdust klínískum niðurstöðum. Framkvæmd rannsóknarinnar 747-302 (einnig KOBALT) var komið á til að draga úr þessari óvissu.

Í október 2023 taldi CHMP að rannsókn 747-302 hefði ekki tekist að sýna fram á klínískan ávinning af Ocaliva á svið sjúklunga með frumkominni gallbólgu (PBC). Í þessu samhengi taldi CHMP ennþá fram á ráðstafanir til að lágmarka áhættu sem markaðsleyfishafi lagði til, þ.m.t. takmörkun á ábendingum við sjúklunga með vægari sjúkdóm, væru taldar ófullnægjandi í ramma breytinga til að skipta yfir í fullan MA á þeim tíma. CHMP taldi að þessar niðurstöður, sem sýndu mögulegan skort á verkun og versnandi öryggi, veki alvarlegar áhyggjur af því hvort ávinningur Ocaliva vegi enn þyngra en áhættan í viðurkenndri ábendingu.

Þann 12. október 2023 óskaði framkvæmdastjórn Evrópusambandsins, í samræmi við 20. grein reglugerðar (EB) nr. 726/2004, eftir áliti stofnunarinnar á því hvort viðhalda ætti markaðsleyfi Ocaliva, breyta því, innkalla það tímabundið eða afturkalla.

Almenn samantekt á vísindalegu mati

Framkvæmd og framlagning niðurstaðna úr rannsókn 747-302 var lögð á sem sérstök skylda (SOB) við veitingu skilyrts markaðsleyfis (SOB 1) með það að markmiði að staðfesta hagstætt ávinnings-áhættujafnvægi fyrir skilyrt markaðsleyfi fyrir Ocaliva.

Rannsókn 747-302, með 67 % fyrirhugaðra atvika (ekki hverfandi hluti), tókst ekki að sýna fram á neinn mun á meðferðum fyrir samsettan megin endapunktur dauða, lifrarígræðslu eða lifrabíln vegna ásetnings að meðhöndla (ITT) í íbúafjölda: Áhættuhlutfall (HR) 1,01 (95 % CI: 0,68, 1,51), p-gildi: 0,954. Hjá sjúklingum með vantempraða meðferð (sem nú eru útilokaðir frá leyfðri ábending) kom fram tölulegt ójafnvægi í þágu lyfleysu (HR 1,22; [95 % CI: 0,65, 2,28]), þó ekki tölfræðilega marktækur. Í undirhópi sjúklunga með tempraðan PBC, sem fellur undir núverandi ábendingu, voru niðurstöður næstum eins í báðum meðferðarhópum (21,3 % á móti 21,7 % OCA og lyfleysu, í sömu röð, HR 0,98 [95 % CI: 0,58, 1,64]). Þannig tókst rannsókninni ekki að sýna fram á neina virkni OCA meðferðar í viðeigandi klínískum niðurstöðum og á alvarleikarófi PBC sjúklunga.

Markaðsleyfishafi heldur því fram að vegna ótímabæra hætt rannsóknarinnar, þ.e. vegna „hagkvæmnivandamála“, hafi rannsóknin verið vanmáttug til að greina fyrirhuguð meðferðaráhrif. Að mati CHMP er þó mjög ólíklegt að sá skortur á verkun sem sést hefur með næstum 70 % af fyrirhuguðum fjölda tilvika hefði getað snúist til baka ef rannsókninni hefði ekki verið hætt of snemma sem að minnsta kosti stöðug þróun í helstu klínísku endapunktum (jafnvel þótt það væri ekki tölfræðilega marktækt) hefði verið búist við ef raunverulegur klínískur ávinningur hefði verið, en engin tilhneiging sást.

Greining á aukaendapunkti sýnir að aðeins 21 (6,3 %) sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn 747-302 náðu aðalendapunktinum eins og skilgreint var í 3. stigs lykilrannsókninni 747-301 í ALP < 1,67x ULN og heildarbilirúbíni ≤ULN og lækun alkalíns frá upphafsgildi um ≥ 15 %. Það er tekið fram að hlutfall þeirra sem svöruðu (hlutfall sjúklunga sem uppfylltu aðalendapunktinn) var umtalsvert lægra miðað við það sem áður var greint frá og þetta var raunin í báðum meðferðarhópum, með um 70 % fækkun í hvorum hópi samanborið við viðkomandi hóp. fyrri rannsóknarinnar (OCA 10,1 % á móti 2,4 % lyfleysu í rannsókn 747-302 samanborið við OCA 34,0 % á móti 7% lyfleysu í rannsókn 747-301). Enginn tölfræðilega marktækur munur var tilkynntur, sem jók enn frekari óvissu við raunverulega virkni OCA við PBC meðferð. Telja má að ólíklegt sé að einstaklingar með hærra gildi við upphafsgildi ná eðlilegum (eða nálægt eðlilegum) lífefnafræðilegum ALP/BR gildum og að búist sé við svipuðum algerum breytingum á ALP gildi (og þar með svipuðum ávinningi af meðferð). Merking magnbundinna

lækkunar á ALP/BR gildi með Ocaliva og breytinga á vísbendingum um bandvefsmyndun er enn óviss þar sem ekki er fylgni við klínískar niðurstöður.

Tekið var tillit til viðbótargagna, þ.m.t. úr fjórum rannsóknum á raunverulegum vísbendingum og langtímarannsókn á öryggi (LTSE) í 3. stigs lykilrannsókninni sem studdi markaðsleyfisumsóknina (MAA) (rannsókn 747-301). Í þessum rannsóknum kom fram hættutíðni í hag OCA, þó með breiðum öryggisbilum. Þó er talið að munur á raungögnum frá niðurstöðunum sem fram komu í samanburðarrannsókninni sé vegna skorts á slembiröðuðum samanburði og mjög mikil hætta er á að það raskist í grunnástandi og meðan á eftirfylgni stendur. Þess vegna eru niðurstöður sem lagðar eru fram úr ofangreindum utanaðkomandi eftirlitsrannsóknum/greiningum, byggðar á raunverulegum gögnum, ekki taldar fullnægjandi sönnunargögn til að vinna bug á neikvæðum niðurstöðum tvíblindrar, slembiraðaðrar, lyfleysuviðmiðunar prófanir. Þess vegna eru þessar aðrar rannsóknir og raunverulegar sannanir sem eru tiltækar aðeins taldar til viðbótar og rannsákandi, en ekki nægjanlegar til að sýna fram á klíníska virkni Ocaliva.

Í stuttu máli hefur OCA meðferð sýnt fram á að lækka ALP (og bilirúbín) gildi, þó að þessi áhrif séu hófleg og enn eigi eftir að sýna fram á klíníska þýðingu hennar, sérstaklega í ljósi þess að staðfestingarrannsóknin hefur ekki sýnt fram á virkni OCA meðferðar í klínískum útkomum. Þessari niðurstöðu er deilt af AHEG sem kölluð var saman við núverandi málsmeðferð. Sérfræðingarnir töldu að enn ætti eftir að sýna fram á klíníska þýðingu (hvað varðar vefjafræðilega bata eða klíníska útkomu) lífefnafræðilegra breytinga sem Ocaliva framkallar og því þyrfti frekari upplýsingar um klínískar niðurstöður til að ákvarða klínísk áhrif Ocaliva og þess. Fylgni við lífefnafræðilegar breytingar.

Frá öryggissjónarmiði sýndi rannsókn 747-302, svipað og gögnin sem metin voru fyrir MAA og þekkt öryggissnið Ocaliva, háa tíðni allra tegunda aukaverkana sem koma frá meðferð (TEAE) sambærilegt, í OCA meðferð og í lyfleysuhandleggnum. Sjúklingar meðhöndlaðir með OCA sýndu hærri tíðni TEAE aukaverkana, alvarlegra aukaverkana, aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt og TEAE sem leiddu til dauða, bæði hjá almennu öryggisþýði og undirhópi sjúklinga með uppbótar lifrarsjúkdóm. Að auki, hærri tíðni sem sást hjá sjúklingum meðhöndlaðir með OCA fyrir suma viðeigandi aukaverkanir af sérstökum áhuga (AESI) eins og hjarta- og æðatilvik (þar á meðal dæmdar alvarlegar aukaverkanir á hjarta (MACE)), nýrnatilvik (þar með talið bráðan nýrnaskaða (AKI)), lyf -tilvik af völdum lifrarskaða (DILI) og portháprýstings magakvilla, lifrarígræðslu og dauðsföll, bæði í heildaröryggisþýðinu og fyrir undirhóp sjúklinga með uppbótarsjúkdóm, eru enn áhyggjuefni. Viðbótargreiningar byggðar á aldri (< 65 og ≥ 65) bentu til verri þols og öryggis hjá undirhópi aldraðra. Í samræmi við fyrri niðurstöður komu fram neikvæð áhrif á kláða, lykileinkenni PBC. Það var algengasta TEAE aukaverkana, með hærri tíðni í OCA hópnum (78,6 %) en í lyfleysuhópnum (51,2 %). Svipaðar tölur komu fram hjá undirhópi sjúklinga með uppbótarmeðferð (79 % Ocaliva samanborið við 51 % lyfleysu).

Á heildina litið hefur greint áhætta í PBC þýðinu, sem Ocaliva er ætlað fyrir, verið staðfest í hinum takmarkaða annars einkennalaus eða frumstigi PBC undirhópsins. Öryggissnið Ocaliva yrði aðeins talið ásættanlegt fyrir framan ótvírætt sýnt fram á sjúkdómsbreytandi klínískan ávinning. Þar sem rannsóknin mistókst og gögn frá raunverulegum árgöngum hafa sýnt aukna hættu á aukaverkunum í lifur hjá sjúklingum sem fengu Ocaliva með skorpulifur, portháprýsting og hækkað bilirúbín (De Vincentis, 2022¹) lagði markaðsleyfishafi til að takmarka frekar niðurstöður rannsóknarinnar við undirhóp sem takmarkast við frumkomna blóðkorna (þ.e. að sjúklingar með klínískar vísbendingar um portæðarháprýsting og gera hlé á meðferð ef heildarbilirúbín hækkar yfir 1,5 mg/d) þar sem þeir halda því fram að jafnvægið milli ávinnings og áhættu væri jákvætt. Ef þessi stöðvunarregla væri uppfyllt, hefði meðhöndlunarlæknum verið ráðlagt í gegnum samantektina á eiginleikum lyfs að rannsaka

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

klínískar vísbendingar um portháprýsting og hætta meðferð endanlega þegar hún uppgötvaðist.

Þó að einnig hafi sést í þessum undirhópi þekkta minnkun á ALP og öðrum lífmerkjum, þá gat greining á verkun eftir atvik með því að nota ofangreinda takmarkaða þýðið ekki staðfest tölfræðilega marktækan mun hvað varðar dauða, lifrarígræðslu eða lifrabilun samanborið við lyfleysuhópinn (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), sem einnig var studd af AHEG sérfræðingum, sem fullyrtu að staðfestingarrannsókn 747-302 hafi ekki staðfest virkni Ocaliva á grundvelli klínískra útkomumælinga, í neinum undirhópum sjúklingahópsins sem var með.

Einnig hafa verið settar fram samanburðarupplýsingar um öryggi í takmörkuðum undirhópum sjúklinga með PBC án skorpulifur eða með uppbótarskorpulifur án klínískra vísbendinga um portháprýsting eða fyrri bótaatvik til að styðja þessa tillögu. Þó að fjöldi aukaverkana í heild hafi verið lítil í þessum undirhópum vegna minnkaðrar úrtaksstærðar (n=68 OCA á móti n=61 lyfleysu), sást hærri tíðni tilvika hjá sjúklingum sem fengu OCA samanborið við lyfleysu, svipað og kom fram í þýði sem samsvarar þeirri ábendingu sem nú er leyfð. Auk þess hefur aukning á CV-tilvikum (þar á meðal MACE), DILI í lifur, nýrna-, ígræðsludauðatilvikum og lélegri meðferðarþol verið staðfest, bæði í heildarrannsóknarþýðinu og í takmörkuðu frumstigi undirhópsins, sem endurspeglar fyrri niðurstöður frá MAA. Ennfremur þar sem þetta var gagnastýrð greining sem innihélt takmarkaðan undirhóp af frumstigi PBC einstaklinga í rannsókn 747-302 er túlkun á greindar niðurstöðum torveldað.

Markaðsleyfishafi lagði einnig fram aðra stöðvunarreglu á meðan á aðgerðinni stóð til að bæta við Ocaliva til að hætta meðferð fyrir fullt og allt ef, eftir 12 mánaða meðferð, verður ekki sýnt fram á lækun á ALP niður í fyrirfram skilgreind gildi. Þessi stöðvunarregla var ekki samþykkt þar sem CHMP taldi að miðað við fyrirbyggjandi gögn væri ALP ekki fullgilt lífmerki fyrir verkun á klínískum niðurstöðum fyrir Ocaliva. Á heildina litið, byggt á ofangreindu, var takmörkunin við þennan sjúklingahóp, ásamt stöðvunarreglum byggðar á bilirúbíni eða ALP gildi, ekki samþykkt af CHMP til að styðja við jákvætt ávinnings-áhættujafnvægi. Eins og nefnt er hér að ofan, tókst rannsókn 747-302 ekki að sýna fram á neina virkni OCA-meðferðar við viðeigandi klínískar niðurstöður og yfir litróf PBC-sjúklinga.

Ennfremur var fyrirhuguð takmörkuð ábending talin ekki ásættanleg af eftirfarandi ástæðum:

1) enginn greinilegur klínískur ávinningur kom fram hjá undirhópi sjúklinga með sjúkdóminn á byrjunarstigi;

2) öryggisáhætta var þegar augljós í þessum undirhópi,

3) að hefja meðferð með Ocaliva hjá þessum sjúklingum myndi þýða að þessi „minna áhrifavaldi“ undirhópur yrði útsettur fyrir þekktu öryggissniði Ocaliva í lengri tíma, en með óvissu um virkni. Áhyggjur varðandi öryggi Ocaliva voru einnig samþykktar af AHEG sérfræðingum sem höfðu áhyggjur af því að ekki væru til fullnægjandi gögn til að skilgreina sjúklingahóp sem myndi líklega þola Ocaliva betur.

Sérfræðingarnir töldu einnig að RWE væri ekki að veita nægilega tryggingu fyrir viðunandi öryggissniði miðað við þekkta verkleika raunverulegra gagna eins og val og hlutdrægni í skýrslugerð.

Ennfremur er óviðunandi að afhjúpa sjúklinga með fyrri stig PBC vegna langrar náttúrusögu sjúkdómsins, sem krefst langtíma meðferðar, skorts á nægilegum gögnum til að staðfesta klínískan ávinning Ocaliva og ekki óverulegrar öryggisáhættu.

Að lokum, í samhengi við staðfestingarrannsókn 747-302 sem mistókst, staðfestir heildarupplýsingar tiltækra úr klínískum rannsóknum og raunverulegum gögnum ekki klínískan ávinning af Ocaliva fyrir viðurkennda ábendingu þess né í fyrirhuguðum markhópi sem takmarkast við undirhóp sjúklinga án klínískra vísbendinga um portháprýsting eða með lægra bilirúbín eða takmarkaða lækun á ALP eftir 12 mánaða meðferð. Af þessum sökum komst CHMP að þeirri niðurstöðu, að teknu tilliti til allra fyrirbyggjandi gagna, þ.m.t. klínískra rannsókna og raungagna, sem og sjónarmiða fulltrúa sjúklinga og

skoðana sem hópur óháðra sérfræðinga lét í ljós á sérstökum fundi og skriflegum inngripum frá þriðju aðilum, að verkun Ocaliva væri ekki staðfest og þar af leiðandi að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af völdum Ocaliva væri neikvætt.

Þó svo að vitað sé frá markaðsleyfishafa að rannsókn þar sem beitt er hermunarramma fyrir markrannsókn sem miðar að því að afla frekari upplýsinga um verkun og öryggi Ocaliva geti verið framkvæmd í framtíðinni, hefur þetta engin áhrif á niðurstöður byggðar á fyrirliggjandi gögnum um þessar mundir.

Til að tryggja áframhaldandi framboð Ocaliva til sjúklinga sem eru á meðferð og sem virðast, að mati meðferðarlæknis, njóta ávinnings af meðferð með obetukólínsýru, lagði markaðsleyfishafi til þess að markaðsleyfinu væri viðhaldið tímabundið með breytingum á upplýsingum um lyfið sem endurspeglar að meðferð yrði frátekin fyrir þennan sjúklingahóp. Þetta er þó ekki valkostur í ljósi þeirrar skýru niðurstöðu að jafnvægið milli ávinnings og áhættu sé neikvætt. CHMP veitti því athygli að þegar markaðsleyfi fyrir lyfi hefur verið afturkallað gilda *sérákvæði* í löggjöf Evrópusambandsins (3. mgr. 117. gr. tilskipunar 2011/83/EB) að því er varðar möguleikann á að leyfa áframhaldandi framboð eftir afturköllun markaðsleyfisins, ef lögbær landsyfirvöld telja það viðeigandi.

Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)

Ástæður fyrir veitingu markaðsleyfis eru eftirfarandi:

- CHMP tók til athugunar málsmeðferð skv. 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 fyrir Ocaliva.
- CHMP fór yfir niðurstöður rannsóknarinnar 747-302 (COBALT), sem er sérstök skylda (SOB#1) skv. 14. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004, sem gerð var með það að markmiði að staðfesta jákvætt jafnvægi milli ávinnings og áhættu fyrir skilyrt markaðsleyfi fyrir Ocaliva.
- CHMP tók einnig tillit til allra fyrirliggjandi gagna, þ.m.t. svara sem markaðsleyfishafi lagði fram skriflega og við munnlega skýringu, fulltrúa sjúklinga, sem og skoðana sem hópur óháðra sérfræðinga lét í ljós á sérstökum fundi og skriflegum inngripum frá þriðju aðilum.
- CHMP tók fram að í rannsókn 747-302 kom ekki fram neinn klínískur ávinningur af meðferð með Ocaliva, óháð stigi sjúkdómsins.
- CHMP taldi að í samhengi við staðfestingarrannsókn 747-302 sem mistókst, staðfesti heildarupplýsingar tiltekar úr slembiraðaðri klínískum rannsóknum og raunheimsgögnum hvorki klínískan ávinning af Ocaliva fyrir viðurkennda ábending þess né hjá fyrirhuguðum markhópi sem takmarkast við undirhópur sjúklinga án klínískra vísbendinga um portháprýsting eða með lægra blíðubín eða takmarkaða lækun á ALP eftir 12 mánaða meðferð.
- Þar af leiðandi komst nefndin að þeirri niðurstöðu að verkun Ocaliva væri ekki staðfest og því væri sambandið milli ávinnings og áhættu af Ocaliva ekki hagstætt.

CHMP telur því að afturkalla skuli markaðsleyfi fyrir Ocaliva.