



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 dicembre 2024

Revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni per Ocaliva

I benefici di Ocaliva non sono più considerati superiori ai suoi rischi

Il 27 giugno 2024 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso il riesame del medicinale Ocaliva (acido obeticolico) e ne ha raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, poiché i suoi benefici non sono più considerati superiori ai rischi. Ocaliva è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangite biliare primitiva (PBC, *primary biliary cholangitis*), un'affezione di origine autoimmune che provoca la graduale distruzione dei dotti biliari del fegato. Ne possono conseguire insufficienza epatica e incremento del rischio di cancro al fegato.

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni nel 2016, Ocaliva aveva mostrato di ridurre i livelli ematici di fosfatasi alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*) e bilirubina (marcatori di danno epatico) nei pazienti affetti da PBC, il che era stato considerato indicativo di un miglioramento della condizione del fegato. Tuttavia, i benefici clinici di Ocaliva dovevano essere dimostrati in ulteriori studi, che erano stati richiesti dall'EMA nell'ambito delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale. In particolare, lo [studio 747-302](#) è stato una sperimentazione clinica randomizzata volta a confermare la sicurezza e i benefici clinici di Ocaliva in pazienti per i quali l'acido ursodesossicolico (UDCA, un altro medicinale per la PBC) non è sufficientemente efficace o che non possono assumerlo.

Il CHMP ha esaminato i risultati di questo studio, insieme ad altri dati disponibili, tra cui dati reali e dati provenienti da studi di supporto presentati dalla ditta che commercializza Ocaliva, nonché informazioni presentate da operatori sanitari e associazioni di pazienti. Il CHMP ha inoltre tenuto conto del feedback di un gruppo di esperti in malattie epatiche, il quale ha espresso il proprio parere su questioni specifiche poste dal CHMP, così come dei pareri di persone con esperienza nella convivenza con la PBC.

Dopo aver esaminato le evidenze disponibili, il comitato ha concluso che i benefici clinici di Ocaliva non sono stati confermati. In particolare, lo studio 747-302 non è riuscito a dimostrare che Ocaliva fosse più efficace del placebo (un trattamento fittizio) in termini di numero di pazienti la cui malattia è peggiorata o che sono deceduti, sia nella popolazione complessiva sia in un gruppo di pazienti con PBC in fase iniziale.

Il comitato ha inoltre ritenuto che i dati provenienti dagli studi di supporto e i dati reali non fossero sufficienti ad avvalorare i benefici di Ocaliva e non potessero controbilanciare i risultati negativi dello studio 747-302. Il CHMP ha pertanto concluso che i benefici di Ocaliva non sono superiori ai suoi rischi e ha raccomandato la revoca della sua autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea (UE).

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



Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 30 agosto 2024 ha emesso una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

Informazioni per i pazienti

- Un recente studio non è riuscito a confermare l'efficacia del medicinale Ocaliva (acido obeticolico) nel trattamento della colangite biliare primitiva (PBC, un'affezione di origine autoimmune che provoca la graduale distruzione dei piccoli dotti biliari del fegato).
- Lo studio 747-302 non è riuscito a dimostrare che Ocaliva fosse più efficace del placebo (un trattamento fittizio) in termini di numero di pazienti la cui malattia è peggiorata o che sono deceduti, sia nella popolazione complessiva sia in un gruppo di pazienti con PBC in fase iniziale.
- Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha pertanto raccomandato che Ocaliva sia ritirato dal mercato dell'Unione europea, in quanto i suoi benefici non sono più considerati superiori ai rischi. Tuttavia, la ditta può continuare a fornire il medicinale a pazienti già in trattamento con Ocaliva attraverso programmi di uso compassionevole o per uso nominale.
- Se sta assumendo Ocaliva, parli con il medico di questa decisione e di cosa significa per Lei e per il Suo trattamento.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Un riesame dei dati disponibili ha concluso che i benefici clinici di Ocaliva (acido obeticolico), usato per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC), non sono stati confermati.
- In particolare, lo studio 747-302 non è riuscito a dimostrare differenze tra Ocaliva e placebo per l'endpoint primario composito di morte, trapianto del fegato o scompenso epatico nella popolazione complessiva di pazienti affetti da PBC che non rispondono o sono intolleranti all'acido ursodesossicolico (HR 1,01 [IC al 95 %: 0,68, 1,51], valore p: 0,954).
- L'EMA ha pertanto raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Ocaliva nell'Unione europea, poiché i suoi benefici non sono più considerati superiori ai rischi. Tuttavia, la ditta può continuare a fornire il medicinale ai pazienti esistenti attraverso programmi di uso compassionevole o per uso nominale.
- Gli operatori sanitari non devono avviare il trattamento con Ocaliva di nuovi pazienti al di fuori di una sperimentazione clinica. Per i pazienti attualmente in trattamento con Ocaliva, devono essere prese in considerazione le opzioni terapeutiche disponibili.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) è stata trasmessa agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La DHPC è stata pubblicata anche su un [apposita pagina](#) del sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Ocaliva (acido obeticolico) è usato per il trattamento di adulti affetti da colangite biliare primitiva (PBC), un'affezione di origine autoimmune in cui si verifica una graduale distruzione dei dotti biliari del fegato. In conseguenza del danno ai dotti si ha un accumulo di bile a livello del fegato, i cui tessuti vengono quindi danneggiati. Ne possono conseguire cirrosi e insufficienza epatica, con un

possibile incremento del rischio di cancro al fegato. Ocaliva è usato in associazione a un altro medicinale, l'acido ursodesossicolico (UDCA), in pazienti con risposta insufficiente al solo UDCA; è inoltre usato in monoterapia nei pazienti che non possono assumere UDCA.

La PBC è una malattia rara e Ocaliva è stato [qualificato come "medicinale orfano"](#) (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 27 luglio 2010.

Ocaliva ha ottenuto un'[autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni](#) nel dicembre 2016. L'autorizzazione subordinata a condizioni è rilasciata sulla base di dati meno esaustivi di quelli normalmente necessari. Si applica a medicinali che rispondono a un'esigenza medica non soddisfatta per il trattamento di malattie gravi e la cui disponibilità in tempi più rapidi presenta benefici superiori ai rischi associati al loro uso in attesa di ulteriori prove.

Al momento dell'approvazione, lo studio principale aveva dimostrato la riduzione da parte di Ocaliva dei livelli ematici delle sostanze ALP e bilirubina (marcatori di danno epatico) nei pazienti affetti da PBC, compresi coloro che non potevano essere trattati con UDCA. Le riduzioni dell'ALP e della bilirubina sono state considerate indicatori di futuri miglioramenti delle condizioni del fegato. I benefici di Ocaliva dovevano tuttavia essere confermati in ulteriori studi.

Per il medicinale è stata pertanto rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a condizione che la ditta fornisse ulteriori dati sui suoi benefici e sulla sua sicurezza sulla base di due studi supplementari (studio 747-302 e studio 747-401).

Maggiori informazioni sul medicinale sono disponibili sul [sito web dell'EMA](#).

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione di Ocaliva è stata avviata su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'[articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

Il riesame è stato condotto dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 30 agosto 2024 ha emesso una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

Con ordinanza del 4 settembre 2024 nella causa T-455/24 R, il presidente del Tribunale ha temporaneamente sospeso la decisione della Commissione europea del 30 agosto 2024 che aveva revocato l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni per Ocaliva.

Con ordinanza del 26 novembre 2024, il presidente del Tribunale ha annullato la propria precedente ordinanza del 4 settembre 2024; ciò significa che la revoca da parte della Commissione europea dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni per Ocaliva è ora nuovamente in vigore.