

Allegato
Conclusioni scientifiche

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Ocaliva (OCA) permaneva incertezza sulla misura in cui le variazioni osservate nei parametri di laboratorio [livelli di fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina (BR)] erano correlate agli esiti clinici. Veniva imposta l'esecuzione dello studio 747-302 (detto anche COBALT) al fine di ridurre la suddetta incertezza.

Nell'ottobre 2023 il CHMP riteneva che lo studio 747-302 non fosse riuscito a dimostrare il beneficio clinico di Ocaliva in tutto lo spettro dei pazienti affetti da colangite biliare primaria (PBC). In tale contesto il CHMP rilevava inoltre che all'epoca le misure di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresa la limitazione dell'indicazione a pazienti affetti dalla malattia in forma meno grave, erano state considerate insufficienti per passare a un'AIC completa nel quadro di una modifica. Il CHMP riteneva che questi risultati, indicativi di una potenziale mancanza di efficacia e di un peggioramento del profilo di sicurezza, sollevassero gravi dubbi in merito al fatto che il beneficio di Ocaliva fosse sempre superiore ai rischi nell'indicazione autorizzata.

Ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, il 26 gennaio 2023 la Commissione europea chiedeva il parere dell'Agenzia in merito all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Ocaliva.

Sintesi generale della valutazione scientifica

La conduzione dello studio 747-302 e la presentazione dei relativi risultati venivano imposte come obbligo specifico (SOB) al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni (SOB 1) allo scopo di confermare un rapporto rischi/benefici favorevole relativamente all'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni per Ocaliva.

Lo studio 747-302, con il 67 % degli eventi pianificati (una parte non trascurabile), non ha evidenziato alcuna differenza tra i trattamenti per l'endpoint primario composito di decesso, trapianto di fegato o scompenso epatico per la popolazione intention-to-treat (ITT): rapporto di rischio (HR) 1,01 (95 % IC: 0,68, 1,51), valore p: 0,954. Per i pazienti affetti da scompenso (attualmente esclusi dall'indicazione autorizzata) è stato osservato uno squilibrio numerico a favore del placebo [HR 1,22; (IC al 95 %: 0,65, 2,28)], anche se non statisticamente significativo. Nel sottogruppo dei pazienti affetti da PBC compensata, che rientra nell'indicazione attualmente autorizzata, i risultati erano quasi identici in entrambi i bracci di trattamento [21,3 % a fronte di 21,7 % per OCA e rispettivamente HR 0,98 (IC al 95 %: 0,58, 1,64)] per placebo. Pertanto, lo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia del trattamento con OCA negli esiti clinici pertinenti e in tutto lo spettro di gravità dei pazienti affetti da PBC.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che, a causa della conclusione anticipata, dovuta in particolare a "problemi di fattibilità", lo studio non aveva portata sufficiente a rilevare l'effetto del trattamento proposto. Tuttavia, a parere del CHMP, è altamente improbabile che la mancanza di effetto osservata relativamente a quasi il 70 % del numero previsto di eventi avrebbe potuto essere smentita qualora lo studio non fosse stato interrotto prematuramente, in quanto sarebbe stata attesa almeno una tendenza coerente (anche se non statisticamente significativa) nei principali endpoint clinici in caso di reale beneficio clinico. Tuttavia, una tale tendenza non è stata osservata.

Le analisi degli endpoint secondari evidenziano che solo un totale di 21 (6,3 %) pazienti oggetto dello studio 747-302 ha soddisfatto l'endpoint primario come definito nello studio cardine iniziale di fase 3 (studio 747-301) pari a un valore ALP 1,67x ULN e una diminuzione della bilirubina totale $\leq$ ULN e dell'ALP rispetto al basale di $\geq$ 15 %. Va osservato che il tasso di rispondenti (percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario) è stato notevolmente inferiore rispetto a quello precedentemente segnalato. Tale risultato è stato rilevato in entrambi i bracci di trattamento, con una

riduzione di circa il 70 % in ciascun braccio rispetto al rispettivo braccio dello studio precedente (10,1 % per OCA a fronte di 2,4 % per placebo nello studio 747-302 rispetto a 34,0 % per OCA a fronte di 7 % per placebo nello studio 747-301). Non sono state segnalate differenze statisticamente significative, cosa che ha aggiunto ulteriori incertezze relativamente all'efficacia reale di OCA nel trattamento della PBC. Si può ritenere improbabile che i soggetti con valori più elevati al basale raggiungano valori ALP/BR biochimici normali (o quasi normali) e che siano attese variazioni assolute simili nei valori ALP (e quindi benefici simili dal trattamento); tuttavia, il significato reale delle riduzioni quantitative osservate dei valori ALP/BR con Ocaliva e delle variazioni degli indicatori di fibrosi rimane incerto in assenza di correlazione con gli esiti clinici.

Sono stati presi in considerazione ulteriori dati, compresi quelli provenienti da quattro studi in contesti reali e dall'estensione relativa alla sicurezza a lungo termine (LTSE) dello studio cardine di fase 3 che supportava la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) (studio 747-301). In tali studi sono stati osservati tassi di rischio favorevoli a OCA, sebbene con ampi intervalli di confidenza. Tuttavia, si ritiene che la divergenza dei dati ottenuti in contesti reali dai risultati osservati nella sperimentazione controllata sia dovuta alla mancanza di un confronto randomizzato con un rischio molto elevato di confondimento residuo nel rapporto al basale e durante il follow-up. Pertanto, nel complesso, i risultati degli studi/delle analisi di controllo esterno (CE) di cui sopra, basati su dati acquisiti in contesti reali, che sono stati presentati non sono considerati solide evidenze scientifiche a un livello sufficiente a neutralizzare i risultati negativi di una sperimentazione in doppio cieco, randomizzata e controllata con placebo. Pertanto, questi altri studi e le prove acquisite in contesti reali (RWE) disponibili sono considerati solo complementari ed esplorativi, ma non sufficienti a dimostrare l'efficacia clinica di Ocaliva.

Riassumendo, il trattamento con OCA ha dimostrato di ridurre i livelli di ALP (e bilirubina), sebbene questo effetto sia di modesta entità e la sua rilevanza clinica rimanga da dimostrare, in particolare considerando che la sperimentazione di conferma non è riuscita a dimostrare l'efficacia del trattamento con OCA negli esiti clinici.

Questa conclusione è condivisa dal gruppo di esperti ad hoc convocato durante l'attuale procedura. Gli esperti hanno ritenuto che la rilevanza clinica (in termini di miglioramento istologico o di esito clinico) delle alterazioni biochimiche indotte da Ocaliva restasse da dimostrare e, pertanto, che sarebbero necessari ulteriori dati sugli esiti clinici per determinare l'effetto clinico di Ocaliva e la sua correlazione con le variazioni biochimiche.

Dal punto di vista della sicurezza, lo studio 747-302, analogamente ai dati valutati per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e al profilo di sicurezza noto di Ocaliva, ha evidenziato tassi di incidenza elevati di tutti i tipi di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) in modo comparabile nel trattamento con OCA e nel braccio placebo. I pazienti trattati con OCA hanno evidenziato una maggiore incidenza di TEAE, anche gravi, di TEAE che hanno comportato l'interruzione del trattamento e di TEAE che hanno causato decesso, sia nella popolazione esaminata dal punto di vista della sicurezza complessiva sia nel sottogruppo di pazienti con malattia epatica compensata. Inoltre, continuano a destare notevole preoccupazione i tassi più elevati osservati nei pazienti trattati con OCA relativamente ad alcuni eventi avversi pertinenti di particolare interesse (*adverse events of special interest*, AESI), come gli eventi cardiovascolari [comprese le diagnosi di eventi cardiaci avversi gravi (*adjudicated major adverse cardiac events*, MACE)], gli eventi a carico dei reni [compresa lesione renale acuta (*acute kidney injury*, AKI)], danno epatico da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) ed eventi di gastropatia ipertensiva portale, trapianto di fegato e diagnosi di decesso, sia nella popolazione esaminata dal punto di vista della sicurezza complessiva sia per il sottoinsieme di pazienti con malattia compensata. Ulteriori analisi basate sull'età (<65 e ≥65) hanno evidenziato un profilo di tollerabilità e sicurezza peggiore nel sottoinsieme della popolazione meno giovane. In linea con i risultati precedenti, è stato dimostrato un effetto negativo relativamente al prurito, un sintomo chiave

della PBC. Si è trattato del TEAE più frequentemente segnalato, con un'incidenza più elevata nel gruppo OCA (78,6 %) rispetto al gruppo placebo (51,2 %). Dati simili sono stati osservati nel sottogruppo compensato di pazienti (79 % per Ocaliva a fronte di 51 % per placebo).

Nel complesso, i rischi individuati nella popolazione PBC, per la quale Ocaliva è indicato, sono stati confermati nel sottogruppo PBC ristretto altrimenti asintomatico o in fase iniziale. Il profilo di sicurezza di Ocaliva sarebbe considerato accettabile solo di fronte a un beneficio clinico di cui fosse chiaramente dimostrata la capacità di modificare la malattia. Poiché lo studio non ha dato esito positivo e i dati delle coorti acquisiti in contesti reali hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi avversi epatici nei pazienti trattati con Ocaliva affetti da cirrosi, ipertensione portale e bilirubina aumentata [De Vincentis, 2022 ⁽¹⁾], il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di limitare i risultati dello studio alla sola sottopopolazione affetta da PBC in fase iniziale (ossia escludendo i pazienti con evidenza clinica di ipertensione portale e interrompendo il trattamento se la bilirubina totale superava 1,5 mg/d) in merito alla quale, secondo lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il rapporto rischi/benefici sarebbe positivo. Nel caso in cui questa regola di interruzione fosse rispettata, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto verrebbe consigliato ai medici curanti di esaminare l'eventuale evidenza clinica di ipertensione portale e, se rilevata, di interrompere definitivamente il trattamento.

Sebbene anche in questa sottopopolazione sia stata osservata la nota riduzione dell'ALP e di altri biomarcatori, l'analisi post hoc dell'efficacia sulla popolazione ristretta di cui sopra non è stata in grado di confermare una differenza statisticamente significativa in termini di decesso, trapianto di fegato o scompenso epatico rispetto al gruppo placebo (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55). Tale risultato è supportato anche dagli esperti del gruppo ad hoc, secondo i quali sulla base di metriche di esito clinico lo studio di conferma 747-302 non è riuscito a confermare l'efficacia di Ocaliva in nessun sottogruppo della popolazione di pazienti esaminata.

Inoltre, a sostegno di questa proposta sono stati presentati dati comparativi di sicurezza nei sottogruppi ristretti di pazienti affetti da PBC senza cirrosi o con cirrosi compensata senza evidenza clinica di ipertensione portale o di un precedente evento di scompenso. Mentre il numero complessivo di eventi avversi è stato basso in questi sottogruppi a causa della ridotta dimensione del campione (n = 68 OCA a fronte di n = 61 placebo), è stata osservata una maggiore frequenza degli eventi nei pazienti trattati con OCA rispetto al placebo, analogamente a quanto osservato nella popolazione corrispondente all'indicazione attualmente autorizzata. Inoltre, è stato confermato un aumento degli eventi cardiovascolari (tra cui MACE), di DILI epatico, degli eventi di decesso da trapianto renale e uno scarso grado di tollerabilità al trattamento sia nella popolazione complessiva dello studio sia nel sottogruppo in fase iniziale. Tali dati coincidono con i precedenti risultati ottenuti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, poiché si trattava di un'analisi basata su dati che comprendeva un sottoinsieme limitato di soggetti affetti da PBC in fase iniziale nell'ambito dello studio 747-302, l'interpretazione dei risultati riferiti è compromessa.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche proposto l'aggiunta di una regola alternativa di interruzione durante la procedura, secondo la quale Ocaliva verrebbe definitivamente sospeso se, dopo 12 mesi di trattamento, non si riuscisse a dimostrare una riduzione dell'ALP a livelli predefiniti. Questa regola di interruzione non è stata accettata in quanto il CHMP ha ritenuto che, sulla base dei dati disponibili, ALP non sia un biomcatore convalidato dell'efficacia nell'esito clinico per Ocaliva. Nel complesso, sulla base di quanto sopra, il CHMP non ha accettato la restrizione a questa

⁽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 [Dati acquisiti in condizioni reali sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'acido obeticholico per la colangite biliare primitiva: primo rilascio dallo studio riassuntivo italiano («RECAPITULATE»)] (poster). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, Stati Uniti, 2022.

popolazione di pazienti, unitamente alle regole di interruzione basate sui livelli di bilirubina o ALP, a sostegno di un rapporto rischi/benefici positivo. Soprattutto, come menzionato in precedenza, lo studio 747-302 non ha dimostrato alcuna efficacia del trattamento con Ocaliva negli esiti clinici pertinenti e in tutto lo spettro dei pazienti affetti da PBC.

Inoltre, la limitazione dell'indicazione proposta è stata considerata inaccettabile per i seguenti motivi:

- 1) nel sottogruppo di pazienti affetti dalla malattia in fase precoce non è stato evidenziato alcun beneficio clinico chiaro;
- 2) i rischi dal punto di vista della sicurezza erano già evidenti in questa sottopopolazione;
- 3) l'inizio del trattamento con Ocaliva in questi pazienti comporterebbe un'esposizione di questo sottogruppo «meno malato» al profilo di sicurezza noto di Ocaliva, per un periodo più lungo ma con un'efficacia incerta. Le preoccupazioni relative alla sicurezza di Ocaliva sono state condivise anche dal gruppo di esperti ad hoc, il quale ha espresso dubbi relativamente all'assenza di dati adeguati a definire una popolazione di pazienti che probabilmente tollererebbe meglio Ocaliva.

Gli esperti hanno inoltre ritenuto che le prove acquisite in contesti reali (RWE) non fornissero una garanzia sufficiente di un profilo di sicurezza accettabile, tenuto conto delle note debolezze dei dati acquisiti in contesti reali in termini, fra l'altro, di selezione e di segnalazione di distorsioni.

Inoltre, data la lunga storia naturale della malattia che richiede un trattamento a lungo termine, la mancanza di prove adeguate a sostegno del beneficio clinico di Ocaliva e i rischi non trascurabili dal punto di vista della sicurezza, l'esposizione di pazienti con PBC in fase precoce non è accettabile.

In conclusione, nel contesto dell'esito negativo dello studio di conferma 747-302, la totalità dei dati disponibili provenienti dalle sperimentazioni cliniche e dai dati acquisiti in condizioni reali non conferma il beneficio clinico di Ocaliva nella sua indicazione autorizzata né nella popolazione limitata al sottogruppo di pazienti senza evidenza clinica di ipertensione portale o con bilirubina a valori inferiori o con riduzione limitata dell'ALP dopo 12 mesi di trattamento che è stata proposta quale popolazione target. Di conseguenza, tenendo conto della totalità dei dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche e i dati acquisiti in condizioni reali, nonché dei pareri dei rappresentanti dei pazienti, delle opinioni espresse da un gruppo di esperti indipendenti nel corso di una riunione ad hoc e degli interventi scritti trasmessi da terzi, il CHMP ha concluso che l'efficacia di Ocaliva non è accertata e che pertanto il rapporto rischi/benefici di Ocaliva è negativo.

Sebbene, in base a quanto affermato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in futuro potrebbe essere condotto uno studio basato su un quadro di emulazione della sperimentazione sulla popolazione target allo scopo di fornire ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza di Ocaliva, tale studio non avrebbe alcuna incidenza sulla conclusione basata sui dati attualmente disponibili.

Al fine di garantire la continuità della fornitura di Ocaliva ai pazienti attualmente in trattamento che, secondo il medico curante, sembrano trarre beneficio da un trattamento con acido obeticolico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di mantenere temporaneamente l'autorizzazione all'immissione in commercio modificando le informazioni sul prodotto per tenere conto del fatto che il trattamento sarebbe riservato a questo gruppo di pazienti. Questa, tuttavia, non è un'opzione accettabile alla luce della chiara conclusione che il rapporto rischi/benefici è negativo. Il CHMP ha osservato che, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale sia stata revocata, nella legislazione dell'Unione europea (articolo 117, paragrafo 3, della direttiva 2011/83/CE) esistono disposizioni di *lex specialis* relativamente alla possibilità di consentire il proseguimento della fornitura dopo la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ciò sia ritenuto appropriato dalle autorità nazionali competenti.

Parere del CHMP

Considerato che:

- Il CHMP ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Ocaliva.
- Il CHMP ha esaminato i risultati dello studio 747-302 (COBALT), un obbligo specifico (SOB # 1) a norma dell'articolo 14 bis del regolamento (CE) n. 726/2004, condotto allo scopo di confermare un rapporto rischi/benefici favorevole per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Ocaliva.
- Il CHMP ha inoltre preso in considerazione tutti i dati disponibili, comprese le risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale, le opinioni dei rappresentanti dei pazienti, le opinioni espresse da un gruppo di esperti indipendenti in una riunione ad hoc e gli interventi scritti trasmessi da terzi.
- Il CHMP ha rilevato che nello studio 747-302 non è stato osservato alcun beneficio clinico dal trattamento con Ocaliva, indipendentemente dallo stadio della malattia.
- Il CHMP ha ritenuto che, nel contesto dell'esito negativo dello studio di conferma 747-302, la totalità dei dati disponibili provenienti da sperimentazioni cliniche randomizzate e dei dati acquisiti in contesti reali non confermi il beneficio clinico di Ocaliva nella sua indicazione autorizzata né nella popolazione limitata al sottogruppo di pazienti senza evidenza clinica di ipertensione portale o con bilirubina a valori inferiori o con riduzione limitata dell'ALP dopo 12 mesi di trattamento che è stata proposta quale popolazione target.
- Il CHMP, di conseguenza, ha concluso che l'efficacia di Ocaliva non è accertata e pertanto il rapporto rischi/benefici di Ocaliva non è favorevole.

Il CHMP è pertanto del parere che l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio per Ocaliva debbano essere revocate.