

Vaistinis preparāts neberegistrēots

Priedas
Mokslinēs iŗvados

Mokslinės išvados

Ocaliva (OCA) registracijos metu vis dar nebuvo aišku, kiek nustatyti pasikeitę laboratoriniai parametrai (šarminės fosfatazės (ALP) ir bilirubino (BR) koncentracija) koreliavo su klinikiniais rezultatais. Siekiant tai išsiaiškinti, nurodyta atlikti tyrimą Nr. 747-302 (dar vadinamą COBALT).

2023 m. spalio mėn. CHMP nusprendė, kad tyrimu Nr. 747-302 nepavyko įrodyti gydymo Ocaliva klinikinės naudos pirminiu tulžies cholangitu sergantiems pacientams. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad registruotojo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės, įskaitant indikacijos apribojimą, numatant, kad vaistas skirtinas tik tiems pacientams, kurių liga yra ne tokia sunki, tuo metu buvo nepakankamos, kad būtų galima registraciją pakeisti į sąlyginę. CHMP laikėsi nuomonės, kad šie rezultatai, rodantys galimą veiksmingumo trūkumą ir prastesnes saugumo charakteristikas, kėlė rimtų abejonių, kad pagal patvirtintą indikaciją vartojamo Ocaliva nauda yra didesnė už jo keliamą riziką.

2023 m. sausio 26 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę dėl to, ar reikėtų panaikinti arba sustabdyti Ocaliva registracijos galiojimą, pakeisti jos sąlygas ar palikti ją galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Suteikiant sąlyginę registraciją (SOB 1) nurodymas atlikti tyrimą Nr. 747-302 ir pateikti jo rezultatus buvo specialus įpareigojimas (SOB), kurio tikslas buvo patvirtinti teigiamą Ocaliva sąlyginės registracijos naudos ir rizikos santykį.

Tyrimu Nr. 747-302, kuriame nustatyta 67 proc. reiškiinių (reikšminga dalis), nepavyko įrodyti gydymų nuo pirminės sudėtinės vertinamosios baigties mirties, kepenų persodinimo arba kepenų dekomensacijos skirtumų numatytai gydyti populiacijai: santykinė rizika (SR) – 1,01 (95 proc. PI – 0,68, 1,51), p-vertė – 0,954. Pacientams, kurių liga nekompensuota, (kurie šiuo metu neįtraukti į registruotą indikaciją) nustatytas kiekybinis disbalansas placebo naudai (SR – 1,22; [95 proc. PI – 0,65, 2,28]), nors statistiškai nereikšmingas. Kompensuotu pirminiu tulžies cholangitu sergančių pacientų, kurie patenka į šiuo metu patvirtintą indikaciją, pogrupyje abiejose gydymo atšakose rezultatai buvo beveik vienodi (atitinkamai 21,3 proc. ir 21,7 proc. OCA ir placebo grupėse, SR – 0,98 [95 proc. PI – 0,58, 1,64]). Taigi, tyrimas neįrodė gydymo OCA veiksmingumo pagal atitinkamus klinikinius rezultatus ir įvairaus sunkumo pirminiu tulžies cholangitu sergantiems pacientams.

Registruotojas teigia, kad tyrimas negalėjo įrodyti siūlomo gydymo poveikio, nes buvo nutrauktas dėl galimybių jį tęsti nebuvimo. Vis dėlto, CHMP manymu, labai mažai tikėtina, kad nustatyto poveikio trūkumo – beveik 70 proc. numatytų atvejų – galėjo nebūti, jeigu tyrimas nebūtų buvęs nutrauktas pirma laiko, nes atsižvelgiant į realią klinikinę naudą būtų tikėtasi bent nuoseklios pagrindinių klinikinių vertinamųjų baigčių tendencijos (net jei ir statistiškai nereikšmingos), bet tokios tendencijos nenustatyta.

Antrinės vertinamosios baigties analizės rodo, kad tik 21 (6,3 proc.) tyrime Nr. 747-302 dalyvavusių pacientų pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, nustatytą pradiniam pagrindiniame 3 fazės tyrime Nr. 747-301 – ALP $<1,67 \times \text{ULN}$ ir bilirubino $\leq \text{ULN}$ ir ALP bendra vertė sumažėjo ≥ 15 proc. nuo gydymo pradžios. Atsižvelgta į tai, kad pacientų, kurių organizmas reagavo į gydymą (pacientų, kurie pasiekė pirminę vertinamąją baigtį) dalis buvo gerokai mažesnė nei anksčiau nurodyta, ir taip buvo abiejose gydymo atšakose – maždaug 70 proc. mažiau kiekvienoje atšakoje, palyginti su atitinkama ankstesnio tyrimo atšaka (10,1 proc. OCA grupėje ir 2,4 proc. placebo grupėje tyrime Nr. 747-302 palyginti su 34,0 proc. OCA grupėje ir 7 proc. placebo grupėje tyrime Nr. 747-301). Statistiškai reikšmingų skirtumų nenurodyta, todėl kyla dar daugiau abejonių dėl faktinio OCA veiksmingumo pirminiu tulžies cholangitu sergantiems pacientams. Galima manyti, jog mažai tikėtina, kad tiriamieji, kurių vertės prieš gydymą yra didesnės, pasieks normalias (arba beveik normalias) biochemines ALP/BR vertes, ir kad tikėtini panašūs absoliučių ALP verčių pokyčiai (taigi ir panaši gydymo nauda),

tačiau faktinė nustatytų ALP/BR verčių sumažėjimo vartojant Ocaliva ir fibrozės rodiklių pokyčių reikšmė tebėra neaiški, nes nėra koreliacijos su klinikiniais rezultatais.

Atsižvelgta į papildomus duomenis, įskaitant keturių tikrųjų duomenų tyrimų ir pagrindinio 3 fazės tyrimo, kuriuo buvo paremta registracijos paraiška (tyrimas Nr. 747-301), ilgalaikio saugumo tesinio duomenis. Šiuose tyrimuose nustatyti OCA palankūs santykinės rizikos rodikliai, nors jų pasikliautiniai intervalai buvo dideli. Vis dėlto laikomasi nuomonės, kad tikrieji duomenys skiriasi nuo rezultatų, gautų atliekant kontroliuojamą tyrimą, nes nėra atsitiktinės atrankos būdu atlikto palyginimo su labai didele likutinės paklaidos rizika, nustatyta per pradinį pusiausvyros tyrimą ir tolesnio stebėjimo laikotarpį. Todėl bendrai vertinant pirmiau minėtų išorės kontrolės tyrimų ir (analizių) rezultatus, pagrįsti tikraisiais duomenimis, nelaikomi patikimais įrodymais, atsveriančiais neigiamus dvigubai aklo atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus. Todėl šie kiti tyrimai ir turimi tikrieji duomenys laikomi tik papildančiais ir tiriamojo pobūdžio, tačiau jų nepakanka Ocaliva klinikiniam veiksmingumui įrodyti.

Apibendrinant reikia pasakyti, kad paaiškėjo, jog gydymas OCA mažina ALP (ir bilirubino) kiekį, nors toks poveikis nėra didelis ir jo klinikinis reikšmingumas dar turi būti įrodytas, visų pirma atsižvelgiant į tai, kad patvirtinamojo tyrimo klinikiniai rezultatai neįrodė OCA gydymo veiksmingumo.

Šiai išvadai pritaria dabartinės procedūros metu sušaukta AHEG. Ekspertai laikėsi nuomonės, kad Ocaliva sukeliama biocheminių pokyčių (t. y. histologinių rodiklių pagerėjimo arba klinikinių rezultatų) klinikinę reikšmę vis dar reikia įrodyti, todėl reikia surinkti daugiau duomenų apie klinikinius rezultatus, kad būtų galima nustatyti Ocaliva klinikinį poveikį ir jo koreliacijas su biocheminiais pokyčiais.

Saugumo požiriu tyrimas Nr. 747-302, panašiai kaip registracijos metu įvertinti duomenys ir žinomos Ocaliva saugumo charakteristikos, parodė, kad visų rūšių su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių (GSNR) buvo panašiai daug ir OCA, ir placebo vartojusioje atšakoje. Tiek bendrojoje saugumo populiacijoje, tiek kompensuota kepenų liga sergančių pacientų pogrupyje OCA gydytiems pacientams pasireiškė daugiau GSNR, sunkių GSNR, GSNR, dėl kurių gydymą reikėjo nutraukti, ir mirtinų GSNR. Be to, susirūpinimą tebekelia tiek bendrojoje saugumo populiacijoje, tiek kompensuota kepenų liga sergančių pacientų pogrupyje OCA gydytiems pacientams dažniau pasireiškiantys tam tikri ypač didelį susirūpinimą keliantys nepageidaujami reiškiniai, pavyzdžiui, kardiovaskuliniai reiškiniai (įskaitant nustatytus sunkius nepageidaujamus širdies funkcijos sutrikimus), inkstų reiškiniai (įskaitant ūminį inkstų pažeidimą), vaistų sukeltas kepenų pažeidimas ir portinės hipertenzinės gastropatijos reiškiniai, kepenų persodinimas ir mirties atvejai. Papildomos pagal amžių (<65 ir ≥65) atliktos analizės parodė, kad senyvų pacientų pogrupyje toleravimo ir saugumo charakteristikos yra prastesnės. Panašiai kaip minėti nustatyti faktai, nustatytas neigiamas poveikis niežėjimui, kuris yra vienas pagrindinių pirminio tulžies cholangito požymių. Tai buvo dažniausiai nurodytas GSNR, dažniau pasireiškęs OCA grupėje (78,6 proc.) nei placebo grupėje (51,2 proc.). Panašūs skaičiai nustatyti pacientų, kurių liga kompensuota, pogrupyje (79 proc. Ocaliva grupėje ir 51 proc. placebo grupėje).

Apskritai pirminio tulžies cholangito, kuriam indikuojamas gydymas Ocaliva, populiacijoje nustatyti reiškiniai patvirtinti siaurame kitais atžvilgiais besimptominiu arba ankstyvos stadijos pirminiu tulžies cholangitu sergančių pacientų pogrupyje. Ocaliva saugumo charakteristikos būtų laikomos priimtinais tik tuo atveju, jeigu būtų vienareikšmiškai įrodyta ligos eigą modifikuojanti klinikinė nauda. Kadangi tyrimas buvo nesėkmingas ir iš tikrųjų duomenų kohortų matyti, kad Ocaliva sergantiems pacientams, kuriems diagnozuota cirozė, portinė hipertenzija ir padidėjusi bilirubino koncentracija (De Vincentis, 2022¹), padidėja nepageidaujamų kepenų reiškinių rizika, registruotojas pasiūlė tyrimo rezultatus dar labiau apriboti iki ankstyvos stadijos pirminiu tulžies cholangitu sergančių pacientų pogrupio (t. y. neįtraukti pacientų, kuriems nustatyta portinės hipertenzijos klinikinių požymių, ir nutraukti gydymą,

¹ De Vincentis A, Terraciano F, D'Amato D, Invernizzi P, Morgando A, Vanni E. Tikrieji duomenys apie ilgalaikį obeticholio rūgšties veiksmingumą ir saugumą gydant pirminį tulžies cholangitą. Pirmas leidimas iš Italijos tyrimo RECAPITULATE tyrimo. American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

jei bendra bilirubino koncentracija pasiekia 1,5 mg/d ribą), kuriems, jų teigimu, naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas. Jei šios sustabdymo taisyklės būtų laikomasi, gydantiems gydytojams preparato charakteristikų santraukoje būtų patariama ištirti portinės hipertenzijos klinikinius požymius ir, jų nustačius, visam laikui nutraukti gydymą.

Nors ir šiame populiacijos pogrupyje nustatytas ALP ir kitų biologinių žymenų sumažėjimas, pirmiau minėtos apribotos populiacijos *post hoc* veiksmingumo duomenų analizė mirties, kepenų persodinimo ar kepenų dekomensacijos atžvilgiu statistiškai reikšmingo skirtumo, palyginti su placebo grupe, neparodė ($SR=0,62$, $PI - 0,25, 1,55$). Tai patvirtino ir AHEG ekspertai, kurie nurodė, kad, vertinant pagal klinikinių gydymo rezultatų rodiklius, patvirtinamasis tyrimas Nr. 747-302 neįrodė Ocaliva veiksmingumo jokiam tiriamosios pacientų populiacijos pogrupiui.

Šiam teiginiui pagrįsti taip pat pateikti lyginamieji saugumo duomenys apie pirminiu tulžies cholangitu be cirozės arba su kompensuota ciroze sergančių pacientų, kuriems nenustatyta jokių klinikinių portinės hipertenzijos ar ankstesnio dekomensacijos reiškinio požymių, pogrupius. Nors bendras nepageidaujamų reiškinų skaičius šiuose pogrupiuose buvo mažas ($n=68$ OCA ir $n=61$ placebo), OCA gydytiems pacientams jie pasireiškė dažniau nei vartojusiems placebo, panašiai kaip nustatyta populiacijoje, atitinkančioje šiuo metu patvirtintą indikaciją. Be to, kaip jau buvo nustatęs registruotojas, patvirtinta, kad tiek visoje tiriamojoje populiacijoje, tiek apribotame ankstyvos stadijos pogrupyje buvo daugiau kardiovaskulinių reiškinų (įskaitant nustatytus sunkius nepageidaujamus širdies funkcijos sutrikimus), vaistų sukeltų kepenų pažeidimų, inkstų reiškinų, mirties po persodinimo ir prasto gydymo toleravimo atvejų. Be to, kadangi tai buvo duomenimis grindžiama analizė, į kurią buvo įtrauktas ribotas tyrimo Nr. 747-302 ankstyvos stadijos pirminiu tulžies cholangitu sergančių pacientų pogrupis, pateiktų rezultatų patikimai įvertinti negalima.

Procedūros metu registruotojas taip pat pasiūlė taikyti alternatyvią sustabdymo taisyklę – visam laikui nutraukti gydymą Ocaliva, jei ALP koncentracija per 12 gydymo mėnesių nesumažėja iki iš anksto nustatyto lygio. Ši sustabdymo taisyklė nebuvo priimta, nes CHMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais duomenimis, ALP nėra patvirtintas biologinis žymuo, pagal kurį būtų galima nustatyti Ocaliva veiksmingumą vertinant jo klinikinius rezultatus. Apskritai, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP nepritarė, kad, apribojus šią pacientų populiaciją ir taikant sustabdymo taisyklės atsižvelgiant į bilirubino ar ALP koncentraciją, naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas. Kaip minėta pirmiau, tyrimo Nr. 747-302 klinikiniai rezultatai neįrodė gydymo OCA veiksmingumo visiems pirminiu tulžies cholangitu sergantiems pacientams.

Be to, pasiūlyta apribota indikacija laikoma nepriimtina dėl šių priežasčių:

1) pacientų, kuriems diagnozuota ankstyvos stadijos liga, pogrupyje aiškos klinikinės naudos nenustatyta;

2) saugumo rizika šioje subpopuliacijoje jau buvo akivaizdi;

3) gydymas Ocaliva šiems „mažesnės rizikos“ pogrupio pacientams reikštų, kad žinomos Ocaliva saugumo charakteristikos jiems grėstų ilgesnį laiką, nežinant, ar vaistas jiems bus veiksmingas. Abejonės dėl Ocaliva saugumo taip pat pritarė AHEG ekspertai, kurie buvo susirūpinę dėl to, kad nėra tinkamų duomenų, kuriais remiantis būtų galima apibrėžti pacientų populiaciją, kuri, tikėtina, geriau toleruotų Ocaliva.

Ekspertai taip pat laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į žinomus tikrųjų duomenų trūkumus, pavyzdžiui, atrankos ir duomenų rengimo paklaidas, tikrieji duomenys nebuvo pakankamas priimtinių saugumo charakteristikų įrodymas.

Be to, atsižvelgiant į ilgą natūralią ligos, kuriai gydyti reikalingas ilgalaikis gydymas, istoriją, taip pat į tai, kad trūksta tinkamų duomenų Ocaliva klinicinei naudai pagrįsti, ir į reikšmingą saugumo riziką, rizika pacientams, sergantiems ankstesnės stadijos pirminiu tulžies cholangitu, yra nepriimtina.

Daroma išvada, kad nepavykusio patvirtinamojo tyrimo Nr. 747–302 rezultatai, visi klinikinių tyrimų duomenys ir tikrieji duomenys neįrodo Ocaliva klinikinės naudos vertinant pagal patvirtintą indikaciją arba siūlomą tikslinę populiaciją – pogrupį pacientų, kuriems nėra portinės hipertenzijos klinikinių požymių arba kuriems po 12 gydymo mėnesių nustatyta mažesnė bilirubino koncentracija arba tik nedidelis ALP sumažėjimas. Todėl, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, įskaitant klinikinių tyrimų ir tikruosius duomenis, taip pat į pacientų atstovų nuomones, į nepriklausomų ekspertų grupės *ad hoc* posėdyje pareikštas nuomones ir iš trečiųjų šalių gautas rašytines pastabas, CHMP padarė išvadą, kad Ocaliva veiksmingumas nėra įrodytas, todėl Ocaliva naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Nors registruotojas leido suprasti, kad ateityje galima atlikti tyrimą, taikant tikslinio tyrimo imitavimo metodą, ir pateikti daugiau duomenų apie Ocaliva veiksmingumą ir saugumą, tai neturi įtakos šiuo metu turimais duomenimis grindžiamai išvadai.

Kad nenutrūktų Ocaliva tiekimas pacientams, kuriems šiuo metu taikomas gydymas ir kuriems, gydytojo nuomone, gydymas obeticholio rūgštimi yra naudingas, registruotojas pasiūlė vaistą laikinai palikti registruotą, bet iš dalies pakeisti jo informacinius dokumentus, nurodant, kad juo turėtų būti gydomi tik šios grupės pacientai. Vis dėlto, atsižvelgiant į aiškia išvadą, kad naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, to daryti negalima. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad tiems atvejams, kai vaisto registracija panaikinama, Europos Sąjungos teisės aktuose yra *lex specialis* nuostata (Direktyvos 2001/83/EB 117 straipsnio 3 dalis) dėl galimybės leisti toliau tiekti vaistą po to, kai jos registracija panaikinama, jeigu nacionalinės kompetentingos institucijos nuspręstų, kad tai yra tinkama.

CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Ocaliva;
- CHMP peržiūrėjo teigiamam sąlyginės Ocaliva registracijos naudos ir rizikos santykiui patvirtinti skirtą tyrimą Nr. 747–302 (COBALT), kurį įpareigota atlikti (SOB#1) pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnį, rezultatus;
- CHMP taip pat atsižvelgė į visus turimus duomenis, įskaitant registruotojo raštu ir žodžiu pateiktus atsakymus, pacientų atstovų nuomones bei nepriklausomų ekspertų grupės nuomones, pateiktas *ad hoc* posėdyje, ir iš trečiųjų šalių gautą rašytinę informaciją;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad tyrime Nr. 747-302 gydymo Ocaliva klinikinės naudos nenustatyta, nesvarbu, kokia buvo pacientų ligos stadija;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į nesėkmingą patvirtinamąjį tyrimą Nr. 747-302, visi turimi atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ir tikrieji duomenys nepatvirtina nei pagal patvirtintą indikaciją vartojamo Ocaliva klinikinės naudos, nei pasiūlytai tikslinei populiacijai – pogrupiui pacientų, kuriems klinikinių portinės hipertenzijos, sumažėjusio bilirubino kiekio arba nedidelio ALP sumažėjimo požymių po 12 gydymo mėnesių nenustatyta.
- Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad Ocaliva veiksmingumas neįrodytas ir jo gydymo naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad Ocaliva registracija turi būti panaikinta.