

Pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ocaliva (OCA) reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā saglabājās neskaidrība par to, cik lielā mērā novērotās laboratorijas parametru (bāziskās fosfatāzes (ALP) un bilirubīna (BR) līmeņa) izmaiņas korelē ar klīniskajiem rezultātiem. Lai mazinātu šo neskaidrību, tika noteikta pētījuma 747-302 (arī KOBALTS) veikšana.

2023. gada oktobrī CHMP uzskatīja, ka pētījumā 747-302 nav pierādīts *Ocaliva* klīniskais ieguvums visiem pacientiem ar dažādiem primāra biliārā holangīta (PBH) paveidiem. Šajā kontekstā CHMP arī uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi, tostarp indikāciju ierobežošana pacientiem ar mazāk smagu slimību, variācijas ietvaros tika uzskatīti par nepietiekamiem, lai pārietu uz pilnīgu zāļu aprakstu attiecīgajā laikā. CHMP uzskatīja, ka šie rezultāti, kas liecina par iespējamu efektivitātes trūkumu un drošuma profila pasliktināšanos, rada nopietnas bažas par to, vai *Ocaliva* ieguvums joprojām pārsniedz šo zāļu radīto risku, lietojot apstiprinātajām indikācijām.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2023. gada 12. oktobrī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par to, vai *Ocaliva* reģistrācijas apliecība ir jāsaglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pētījuma 747-302 rezultātu veikšana un iesniegšana tika noteikta kā īpašs pienākums (SOB) reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem (SOB 1) piešķiršanas laikā, lai apstiprinātu labvēlīgu *Ocaliva* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem ieguvumu un riska attiecību.

Pētījumā 747-302 ar 67 % no plānotajiem notikumiem (nenozīmīga daļa) netika konstatētas nekādas atšķirības starp ārstēšanas metodēm attiecībā uz primāro salikto beigu punktu - nāvi, aknu transplantāciju vai aknu dekompensāciju ārstēšanai paredzēto pacientu (ITT) mērķgrupai. Bīstamības koeficients (HR) 1,01 (95 %TI: 0,68, 1,51), p-vērtība: 0,954. Dekompensētiem pacientiem (kas pašlaik izslēgti no reģistrētās indikācijas) tika novērota skaitliska nelīdzsvarotība par labu placebo (RA 1,22; [95 % TI: 0,65, 2,28]), tomēr tas nav statistiski nozīmīgs. Pacientu ar kompensētu PBH apakšgrupā, uz kuru attiecas pašlaik apstiprinātā indikācija, rezultāti bija gandrīz identiski abās ārstēšanas grupās (attiecīgi 21,3 % pret 21,7 % OCA un placebo, HR 0,98 [95 % TI: 0,58, 1,64]). Tādējādi pētījumā netika pierādīta OCA ārstēšanas efektivitāte attiecīgajos klīniskajos rezultātos un visā PBH pacientu smaguma spektrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka pētījuma priekšlaicīgas pārtraukšanas dēļ, proti, "iespējamības problēmu" dēļ, pētījumā nebija iespējams pietiekami noteikt ierosināto ārstēšanas iedarbību. Tomēr CHMP uzskata, ka ir maz ticams, ka novēroto ietekmes trūkumu ar gandrīz 70 % no plānotajiem notikumiem varētu novērst, ja pētījums nebūtu priekšlaicīgi izbeigts, jo reāla klīniskā ieguvuma gadījumā būtu sagaidāma vismaz konsekventa tendence galvenajos klīniskajos mērķparametros (pat ja tā nebūtu statistiski nozīmīga), bet tendence netika novērota.

Sekundāro parametru analīzes liecina, ka tikai kopumā 21 (6,3 %) pacients, kas piedalījās pētījumā 747-302, sasniedza primāro mērķa kritēriju, kā definēts sākotnējā 3. fāzes pētījumā 747-301 par ALP $<1,67 \times \text{NAR}$ un kopējo bilirubīnu $\leq \text{NAR}$ un ALP samazināšanos no bāzlīnijas par ≥ 15 %. Jāatzīmē, ka respondentu skaits (to pacientu īpatsvars, kuri atbilda primārajam mērķa rādītājam) bija ievērojami zemāks, salīdzinot ar iepriekš ziņoto, un tas bija vērojams abās ārstēšanas grupās - katrā grupā tas samazinājās par aptuveni 70 %, salīdzinot ar attiecīgo grupu iepriekšējā pētījumā (OCA 10,1 % pret 2,4 % placebo pētījumā 747-302, salīdzinot ar OCA 34,0 % pret 7 % placebo pētījumā 747-301). Netika ziņots par statistiski nozīmīgām atšķirībām, radot vēl lielākas neskaidrības par OCA faktisko efektivitāti PBH ārstēšanā. Var uzskatīt, ka ir maz ticams, ka personas ar lielākām vērtībām sākumstadijā sasniegs normālas (vai tuvu normālām) bioķīmiskās ALP/BR vērtības un ka ir sagaidāmas

līdzīgas *ALP* vērtību absolūtās izmaiņas (un līdz ar to līdzīgs ieguvums no ārstēšanas), tomēr novērotās kvantitatīvās *ALP/BR* vērtību samazināšanās ar *Ocaliva* un fibrozes rādītāju izmaiņu faktiskā nozīme paliek neskaidra, jo nav korelācijas ar klīniskiem rezultātiem.

Tika ņemti vērā papildu dati, tostarp dati, kas iegūti četros reālās prakses pētījumos un galvenā 3. fāzes pētījuma ilgtermiņa drošības pagarinājumā (*LTSE*), kas bija tirdzniecības atļaujas pieteikuma (*MAA*) pamatā (pētījums 747-301). Šajos pētījumos novēroja riska rādītājus, kas labvēlīgi ietekmēja *OCA*, lai gan ar plašu ticamības intervālu. Tomēr tiek uzskatīts, ka reālo datu atšķirības no kontrolētajā pētījumā novērotajiem rezultātiem skaidrojamas ar to, ka nav veikts randomizēts salīdzinājums, un pastāv ļoti augsts atlikušās sajaukšanas risks sākotnējā bilancē un novērošanas laikā. Tāpēc kopumā iepriekš minēto ārējās kontroles (*EK*) pētījumu/analīžu rezultāti, kas balstīti uz reālās pasaules datiem, nav uzskatāmi par drošiem pierādījumiem, kas būtu pietiekami, lai atspēkotu dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma negatīvos rezultātus. Tāpēc šie citi pētījumi un pieejamie faktiskie pierādījumi (*RWE*) tiek uzskatīti tikai par papildinošiem un pētnieciskiem, bet nav pietiekami, lai pierādītu *Ocaliva* klīnisko efektivitāti.

Kopumā, ir pierādījies, ka ārstēšana ar *OCA* samazina *ALP* (un bilirubīna) līmeni, lai gan šī ietekme ir mērena un tās klīniskā nozīme vēl ir jāpierāda, īpaši ņemot vērā to, ka apstiprinošais izmēģinājums nav pierādījis *OCA* ārstēšanas efektivitāti klīniskajos rezultātos. Šim secinājumam piekrīt *AHEG*, kas sasaukta pašreizējās procedūras laikā. Eksperti uzskatīja, ka *Ocaliva* izraisīto bioķīmisko izmaiņu klīniskā nozīme (histoloģiskā uzlabojuma vai klīniskā iznākuma ziņā) vēl ir jāpierāda, un tāpēc būtu nepieciešami papildu dati par klīniskajiem rezultātiem, lai noteiktu *Ocaliva* klīnisko iedarbību un tās saistību ar bioķīmiskajām izmaiņām.

No drošuma viedokļa pētījumā 747-302, līdzīgi datiem, kas tika novērtēti attiecībā uz *MAA*, un zināmajam *Ocaliva* drošuma profilam, konstatēja, ka visiem ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību (*TEAE*) veidiem ir salīdzinoši augsts sastopamības rādītājs gan *OCA*, gan placebo grupā. Ar *OCA* ārstētiem pacientiem biežāk novēroja *TEAE*, smagu *TEAE*, *TEAE*, kuru dēļ pārtrauca zāļu lietošanu, un *TEAE*, kas izraisīja nāvi, gan vispārējā drošības grupā, gan pacientu apakšgrupā ar kompensētu aknu slimību. Turklāt bazas joprojām rada ar *OCA* ārstētiem pacientiem novērotais augstāks dažu īpaši svarīgu nevēlamo blakusparādību (*AESI*) biežums, piemēram, kardiāli notikumu (tostarp būtisku nevēlamo kardiālu notikumu (*MACE*), nieru notikumu (tostarp akūtu nieru bojājumu (*AKI*)), zāļu izraisītu aknu bojājumu (*DILI*) un portālās hipertensīvās gastropātijas notikumu, aknu transplantācijas un nāves gadījumu, gan kopējā drošuma grupā, gan pacientu ar kompensētu slimību apakšgrupā. Papildu analīzes, pamatojoties uz vecumu (<65 un ≥65), liecināja par sliktāku panesību un drošuma profilu gados vecāku cilvēku populācijas apakšgrupā. Saskaņā ar iepriekšējiem konstatējumiem tika pierādīta negatīva ietekme uz niezi, kas ir galvenais PBH simptoms. Tās bija visbiežāk ziņotās *TEAE*, ar lielāku sastopamību *OCA* grupā (78,6 %) nekā placebo grupā (51,2 %). Līdzīgus rādītājus novēroja kompensētajā pacientu apakšgrupā (79 % *Ocaliva* salīdzinājumā ar 51 % placebo).

Kopumā identificētie riski PBH populācijā, kuriem ir indicēta *Ocaliva*, ir apstiprināti ierobežotā citādi asimptomātiskā vai agrīnās stadijas PBH apakšgrupā. *Ocaliva* drošuma profils tiktu uzskatīts par pieņemamu tikai pirms nepārprotami pierādīta slimības gaitu modificējoša klīniskā ieguvuma. Tā kā pētījums bija nesekmīgs un dati no faktiskām kohortām liecina par paaugstinātu aknu blakusparādību risku pacientiem, kuri lietoja *Ocaliva* un kuriem bija ciroze, portāla hipertensija un paaugstināts bilirubīna līmenis (De Vincentis, 2022¹), reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pētījuma rezultātus ierobežot līdz apakšpopulācijai, kas ierobežota ar agrīnā posma PBH (t. i., izslēdzot pacientus ar portāla hipertensijas klīniskajiem pierādījumiem un pārtraucot ārstēšanu, ja kopējais bilirubīna līmenis

¹ De Vincentis A, Terracciano F, D'Amato D, Invernizzi P, Morgando A, Vanni E. Faktiski dati par obetiholskābes ilgtermiņa efektivitāti un drošību primārā biliārā holangīta ārstēšanā: Itālijas pētījuma *RECAPITULATE* pirmie rezultāti (poster). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

pārsniedz 1,5 mg/d), un šajā pētījumā tika apgalvots, ka ieguvumu un riska attiecība būtu pozitīva. Ja šis apturēšanas noteikums tiktu ievērots, ārstējošajiem ārstiem, izmantojot zāļu aprakstu, būtu ieteikts pētīt portāla hipertensijas klīniskos pierādījumus un neatgriezeniski pārtraukt ārstēšanu, ja tā tiek konstatēta.

Lai gan arī šajā apakšgrupā tika novērots zināms *ALP* un citu biomarkieru samazinājums, *post hoc* efektivitātes analīze, izmantojot iepriekš minēto ierobežoto populāciju, nevarēja apstiprināt statistiski nozīmīgu atšķirību attiecībā uz nāvi, aknu transplantāciju vai aknu dekompensāciju, salīdzinot ar placebo grupu (HR=0,62, TI: 0,25, 1,55), ko atbalstīja arī *AHEG* eksperti, kuri norādīja, ka apstiprinošais pētījums 747-302 neapstiprināja *Ocaliva* efektivitāti, pamatojoties uz klīniskā iznākuma rādītājiem, nevienā no iekļauto pacientu grupas apakšgrupām.

Lai pamatotu šo priekšlikumu, ir iesniegti arī salīdzinoši dati par drošību ierobežotā apakšgrupā pacientiem ar PBH bez cirozes vai ar kompensētu cirozi, kuriem nav klīnisku pierādījumu par portālās hipertensijas vai iepriekšēju dekompensācijas gadījumu. Lai gan kopējais blakusparādību skaits šajās apakšgrupās bija neliels samazinātā parauga lieluma dēļ (n=68 *OCA* pret n=61 placebo), ar *OCA* ārstētiem pacientiem tika novērots lielāks blakusparādību biežums salīdzinājumā ar placebo, līdzīgi kā tas tika novērots populācijā, kas atbilst pašlaik atļautajai indikācijai. Turklāt ir apstiprināta CV skaita palielināšanās (tostarp *MACE*), aknu *DILI*, nieru, transplantātu nāves gadījumu un sliktas ārstēšanas panesamības palielināšanās gan kopējā pētījuma populācijā, gan ierobežotajā agrīnas stadijas apakšgrupā, atspoguļojot agrākos *MAA* konstatējumus. Turklāt, tā kā tā bija uz datiem balstīta analīze, kas ietvēra ierobežotu pētījuma 747-302 agrīnā posma PBH subjektu apakšgrupu, tiek traucēta ziņoto rezultātu interpretācija.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī ierosināja procedūras laikā pievienot alternatīvu pārtraukšanas noteikumu, lai *Ocaliva* pilnīgi pārtrauktu, ja pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas netiek pierādīta *ALP* samazināšanās līdz iepriekš noteiktiem līmeņiem. Šis apturēšanas noteikums netika pieņemts, jo *CHMP* uzskatīja, ka, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *ALP* Is nav validēts *Ocaliva* klīniskā iznākuma iedarbīguma biomarkieris. Kopumā, pamatojoties uz iepriekš minēto, *CHMP* neapstiprināja ierobežojumu šai pacientu populācijai kopā ar noteikumiem par apturēšanu, pamatojoties uz bilirubīna vai sārmainās fosfatāzes līmeni, lai atbalstītu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību. Kritiski, kā minēts iepriekš, pētījumā 747-302 netika pierādīta *OCA* ārstēšanas efektivitāte attiecīgu klīnisko rezultātu un PBH pacientu spektra gadījumā.

Turklāt ierosinātā ierobežotā indikācija tika uzskatīta par nepieņemamu šādu iemeslu dēļ:

1) pacientu apakšgrupā ar slimības agrīno stadiju nav pierādīts skaidrs klīniskais ieguvums;

2) drošības riski jau bija redzami šajā apakšpopulācijā;

3) *Ocaliva* terapijas uzsākšana šiem pacientiem nozīmētu to, ka šī "mazāk ietekmētā" apakšgrupa ilgāku laiku ir pakļauta zināmajam *Ocaliva* drošuma profilam, bet ar neskaidru efektivitāti. Bažas par *Ocaliva* drošumu apstiprināja arī *AHEG* eksperti, kuri pauda bažas par to, ka nav pietiekamu datu, lai noteiktu pacientu populāciju, kas, visticamāk, labāk panes *Ocaliva*.

Eksperti arī uzskatīja, ka *RWE* nesniedza pietiekamu pārliecību par pieņemamu drošuma profilu, ņemot vērā zināmas reālās pasaules datu nepilnības, piemēram, atlases un ziņošanas neobjektivitāti.

Turklāt, ņemot vērā ilglaicīgu tās slimības dabisko vēsturi, kurai nepieciešama ilgtermiņa ārstēšana, nav pietiekamu pierādījumu *Ocaliva* klīniskā ieguvuma pamatošanai un vērā ņemamos drošuma riskus, nav pieņemami pakļaut pacientus ar agrāka posma PBH.

Visbeidzot, neveiksmīga apstiprinošā pētījuma 747-302 kontekstā no klīniskajiem pētījumiem pieejamo datu kopums un faktiski iegūtie dati neapstiprina *Ocaliva* klīnisko ieguvumu tās reģistrētajā indikācijā, kā arī ierosinātajā mērķa populācijā tikai pacientu apakšgrupā bez portāla hipertensijas klīniskajiem

pierādījumiem vai ar zemāku bilirubīna līmeni, vai ar ierobežotu *ALP* samazinājumu pēc 12 ārstēšanas mēnešiem. Līdz ar to, ņemot vērā visus pieejamos datus, tostarp klīniskos pētījumus un reālos apstākļos iegūtus datus, kā arī pacientu pārstāvju viedokļus, kā arī neatkarīgu ekspertu grupas *ad hoc* sanāksmē paustos viedokļus un no trešām personām saņemtos rakstiskos komentārus, *CHMP* secināja, ka *Ocaliva* efektivitāte nav noteikta un tāpēc *Ocaliva* ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sapratis, ka pētījums, kurā izmantots mērķa pētījuma emulācijas ietvars, kura mērķis ir sniegt papildu datus par *Ocaliva* efektivitāti un drošumu, var tikt veikts nākotnē, tas neietekmē secinājumu, kura pamatā ir pašlaik pieejamie dati.

Lai nodrošinātu nepārtrauktu *Ocaliva* piegādi pacientiem, kuri pašlaik tiek ārstēti un kuri, pēc ārstējošā ārsta domām, gūst labumu no ārstēšanas ar obetiholskābi, Zāļu valsts aģentūra ierosināja uz laiku saglabāt tirdzniecības atļauju, izdarot grozījumus zāļu informācijā, lai atspoguļotu, ka ārstēšana ir paredzēta tikai šai pacientu grupai. Tomēr tā nav iespēja, ņemot vērā nepārprotamo secinājumu, ka ieguvumu un riska attiecība ir negatīva. *CHMP* atzīmēja, ka gadījumos, kad zāļu reģistrācijas apliecība ir atsaukta, Eiropas Savienības tiesību aktos (Direktīvas 2011/83/EK 117. panta 3. punkts) ir iekļauti *lex specialis* noteikumi par iespēju atļaut turpināt piegādi pēc reģistrācijas apliecības atsaukšanas, ja valstu kompetentās iestādes to uzskata par piemērotu.

CHMP atzinums

Tā kā:

- *CHMP* ņēma vērā procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu attiecībā uz *Ocaliva*.
- *CHMP* pārskatīja pētījuma 747–302 (KOBALTS), specifisku pienākumu (SOB#1) saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14.a) pantu rezultātus, kas veikti, lai apstiprinātu *Ocaliva* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību.
- *CHMP* ņēma vērā arī visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā un mutvārdu skaidrojumu sniegšanas laikā sniegtās atbildes, pacientu pārstāvju viedokļus, kā arī neatkarīgu ekspertu grupas viedokļus *ad hoc* sanāksmē un rakstiskus intervences pasākumus, kas saņemti no trešām personām.
- *CHMP* atzīmēja, ka pētījumā Nr. 747–302 netika novērots neviens klīniskais ieguvums no ārstēšanas ar *Ocaliva* neatkarīgi no slimības stadijas.
- *CHMP* uzskatīja, ka neveiksmīgas apstiprinošā pētījuma 747-302 kontekstā nejaušinātos klīniskajos pētījumos pieejamo datu kopums un reālos apstākļos iegūtie dati neapstiprina *Ocaliva* klīnisko ieguvumu tās reģistrētajā indikācijā, kā arī ierosinātajā mērķa populācijā tikai pacientu apakšgrupā bez portāla hipertensijas klīniskajiem pierādījumiem vai ar zemāku bilirubīna līmeni, vai ar ierobežotu *ALP* samazinājumu pēc 12 ārstēšanas mēnešiem.
- Līdz ar to Komiteja secināja, ka *Ocaliva* efektivitāte nav noteikta un tādēļ *Ocaliva* ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka *Ocaliva* reģistrācijas apliecība(-as) ir jāatsauc.