

Anness
Konkluzjonijiet xjentifici

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MA) ta' Ocaliva (OCA), kien għad hemm incertezza dwar sa liema punt il-bidliet osservati fil-parametri tal-laboratorju (livelli ta' fosfatażi alkalina (ALP) u bilirubina (BR)) ikkorrelataw mar-riżultati kliniċi. It-twettiq tal-istudju 747-302 (ukoll COBALT) gie' impost sabiex tittaffa din l-incertezza.

F'Ottubru 2023, is-CHMP ikkunsidra li l-istudju 747-302 kien naqas milli juri l-benefiċċju kliniku ta' Ocaliva fl-ispettru ta' pazjenti b'kolangite biljari primarja (PBC). F'dan il-kuntest, is-CHMP ikkunsidra wkoll li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAH, inkluża r-restrizzjoni tal-indikazzjoni għal pazjent b'marda inqas severa, ma kinux ikkunsidrati biżżejjed fil-qafas ta' varjazzjoni għal bidla għal MA sħiħa f'dak iż-żmien. Is-CHMP ikkunsidra li dawn ir-riżultati li juru nuqqas potenzjali ta' effikaċja u profil tas-sigurtà aghar qajmu tħassib serju dwar jekk il-benefiċċju ta' Ocaliva għadux jegħleb ir-riskji tiegħu fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.

Fit-12 ta' Ottubru 2023, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Ocaliva għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

It-twettiq u s-sottomissjoni tar-riżultati mill-istudju 747-302 kienu imposti bħala obbligu speċifiku (SOB) fiż-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-tqegħid fis-suq (SOB 1) bl-għan li jiġi kkonfermat bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-tqegħid fis-suq għal Ocaliva.

L-istudju 747-302, b'67 % tal-avvenimenti ppjanati (porzjon mhux negligibbli), naqas milli juri xi differenzi bejn it-trattamenti għall-punt ta' tmiem kompost primarju tal-mewt, it-trapjant tal-fwied, jew l-iskumpens epatiku għall-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT): Proporzjon ta' Periklu (HR) 1.01 (95%CI: 0.68, 1.51), valur-p: 0.954. Għal pazjenti skumpensati (attwalment esklużi mill-indikazzjoni awtorizzata) gie' osservat żbilanċ numeriku favur il-placebo (HR 1.22; [95 % CI: 0.65, 2.28]), għalkemm mhux statistikament sinifikanti. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'PBC ikkumpensat, li jaqa' fi hdan l-indikazzjoni awtorizzata attwalment, ir-riżultati kienu kważi identiċi fiż-żewġ fergħat ta' trattament (21.3 % vs 21.7 % OCA u placebo, rispettivament, HR 0.98 [95 % CI: 0.58, 1.64]). Għalhekk, l-istudju naqas milli juri kwalunkwe effikaċja tat-trattament OCA fir-riżultati kliniċi rilevanti u fl-ispettru tas-severità tal-pazjenti b'PBC.

L-MAH isostni li minhabba t-terminazzjoni prematura tal-istudju, jiġifieri minhabba "kwistjonijiet ta' fattibbiltà," l-istudju kien dgħajf biex jidentifika l-effett tat-trattament propost. Madankollu, fl-opinjoni tas-CHMP huwa improbabbli hafna li n-nuqqas osservat ta' effett bi kważi 70 % tan-numru ta' avvenimenti ppjanati seta' jitreġġa' lura f'każ li l-istudju ma jkollux terminazzjoni prematura peress li mill-inqas kienet mistennija tendenza konsistenti fil-punti ta' tmiem kliniċi ewlenin (anki jekk mhux statistikament sinifikanti) fil-każ ta' benefiċċju kliniku reali, iżda ma giet osservata l-ebda tendenza.

L-analiżijiet sekondarji tal-punti ta' tmiem juru li total biss ta' 21 (6.3 %) pazjent irregistrati fl-Istudju 747-302 issodisfaw il-punt ta' tmiem primarju kif definit fl-Istudju 3 tal-fażi pivotali inizjali 747-301 ta' ALP <1.67x ULN u tnaqqis totali ta' bilirubina ≤ ULN u ALP mil-linja bażi ta' ≥ 15 %. Huwa nnotat li r-rata ta' risponenti (proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punt ta' tmiem primarju) kienet sostanzjalment aktar baxxa meta mqabbla ma' dik irrapportata qabel u dan kien il-każ fiż-żewġ fergħat tat-trattament, bi tnaqqis ta' madwar 70 % f'kull fergħa meta mqabbel mal-fergħa rispettiva tal-istudju preċedenti (OCA 10.1 % vs 2.4 % placebo fl-Istudju 747-302 meta mqabbel ma' OCA 34.0 % vs 7 % placebo fl-Istudju 747-301). Ma giet irrapportata l-ebda differenza statistikament sinifikanti, li żiedet saħansitra aktar incertezzi mal-effikaċja attwali tal-OCA fit-trattament ta' PBC. Jista' jiġi kkunsidrat li l-individwi b'valuri oġġla fil-linja bażi mhumliex probabbli li jilħqu valuri ALP/BR normali (jew kważi

normali), u li huma mistennija bidliet assoluti simili fil-valuri ALP (u għalhekk benefiċċji simili mit-trattament), madankollu, it-tifsira attwali tat-tnaqqis kwantitattiv osservat tal-valuri ALP/BR b'Ocaliva u bidliet fl-indikaturi tal-fibrozi tibqa' incerta fin-nuqqas ta' korrelazzjoni mar-riżultati kliniċi.

Giet ikkunsidrata *data* addizzjonali inkluż minn erba' studji ta' evidenza fid-dinja reali u mill-estensjoni tas-sigurtà fit-tul (LTSE) tal-prova pivotali ta' fażi 3 li appoġġat l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) (Studju 747-301). F'dawk l-istudji, ġew osservati rati ta' periklu li jiffavorixxu l-OCA, għalkemm b'intervalli ta' kunfidenza wiesgħa. Madankollu, id-divergenza tad-*data* tad-dinja reali mir-riżultati osservati fil-prova kkontrollata titqies li hija dovuta għan-nuqqas ta' tqabbil aleatorju ma' riskju għoli ħafna ta' konfużjoni residwa fil-bilanċ tal-linja bażi u matul is-segwitu. Għalhekk, b'mod ġenerali, ir-riżultati ppreżentati mill-istudji/l-analiżijiet tal-kontroll estern (KE) imsemmija hawn fuq, ibbażati fuq *data* mid-dinja reali, mhumieks ikkunsidrati bħala evidenza robusta biżżejjed biex jingħelbu r-riżultati negattivi ta' prova double-blind, aleatorja, ikkontrollata bi placebo. Għalhekk, dawn l-istudji l-oħra u l-evidenza tad-dinja reali (RWE) disponibbli huma kkunsidrati biss bħala komplementari u esploratorji, iżda mhux biżżejjed biex tintwera l-effikaċja klinika ta' Ocaliva.

Fil-qosor, it-trattament OCA wera li jnaqqas il-livelli ta' ALP (u tal-bilirubina), għalkemm dan l-effett huwa ta' daqs modest u r-rilevanza klinika tiegħu għad trid tintwera, b'mod partikolari meta wiehed iqis li l-prova konfermatorja naqset milli turi l-effikaċja tat-trattament OCA fir-riżultati kliniċi. Din il-konklużjoni hija kondiviża mill-AHEG imlaqqa' matul il-proċedura attwali. L-esperti kkunsidraw li r-rilevanza klinika (f'termini ta' titjib istoloġiku jew riżultat kliniku) tal-bidliet bijokimiċi kkawżati minn Ocaliva baqgħet tintwera u, għalhekk, li tkun meħtieġa *data* addizzjonali dwar ir-riżultati kliniċi biex jiġi determinat l-effett kliniku ta' Ocaliva u l-korrelazzjoni tiegħu ma' bidliet bijokimiċi.

Minn perspettiva ta' sigurtà, l-Istudju 747-302 b'mod simili għad-*data* vvalutata għall-MAA u l-profil tas-sigurtà magħruf ta' Ocaliva, wera rati għoljin ta' incidenza tat-tipi kollha ta' avvenimenti avversi emergenti mit-trattament (TEAEs) b'mod komparabbli, fil-fergħa tat-trattament OCA u fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti ttrattati b'OCA wrew incidenza oġġla ta' TEAEs, TEAEs severi, TEAEs li wasslu għal waqfien, u TEAEs li wasslu għall-mewt, kemm fil-popolazzjoni ġenerali tas-sigurtà kif ukoll fis-subsett ta' pazjenti b'mard tal-fwied ikkumpensat. Barra minn hekk, ir-rati oġġla osservati f'pazjenti ttrattati b'OCA għal xi avvenimenti avversi rilevanti ta' interess speċjali (AESI) bħal avvenimenti kardjovaskulari (inklużi avvenimenti kardijaci avversi aġġudikati (MACE)), avvenimenti renali (inkluż ħsara akuta fil-kliwi (AKI)), ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI) u avvenimenti ta' gastropatija ipertensiva portali, avvenimenti aġġudikati ta' trapjant tal-fwied u mewt, kemm fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà kif ukoll għas-sottogrupp ta' pazjenti b'mard ikkumpensat, jibqgħu kwistjoni ta' tħassib. Analizzjiet addizzjonali bbażati fuq l-età (<65 u ≥65) indikaw profil aġġar ta' tollerabbiltà u sigurtà fis-subsett tal-popolazzjoni tal-anzjani. B'mod konsistenti ma' sejbiet preċedenti, intwera effetti negattivi fuq il-prurite, sintomu ewlieni ta' PBC. Kien it-TEAE irrapportat bl-aktar mod frekwenti, b'incidenza oġġla fil-grupp tal-OCA (78.6%) milli fil-grupp tal-placebo (51.2%). Ċifri simili ġew osservati fis-subsett ikkumpensat ta' pazjenti (79 % Ocaliva vs 51 % placebo).

B'mod ġenerali, ir-riskji identifikati fil-popolazzjoni ta' PBC, li għaliha huwa indikat Ocaliva, ġew ikkonfermati fis-sotto-sett ristrett ta' PBC asintomatiku jew fi stadju bikri. Il-profil tas-sigurtà ta' Ocaliva, ikun ikkunsidrat aċċettabbli biss quddiem benefiċċju kliniku li jimmodifika l-marda b'mod inekwivoku. Peress li l-istudju ma rnexxiex, u *data* minn koorti tad-dinja reali wriet riskju akbar ta' avvenimenti avversi epatiċi f'pazjenti ttrattati b'Ocaliva b'ċirrozi, pressjoni għolja tal-portal u bilirubina miżjuda (De Vincenentis, 2022¹) l-MAH ippropona li jillimita r-riżultati tal-istudju għal sottopopolazzjoni ristretta għal PBC fi stadju bikri (jiġifieri jeskludi pazjenti b'evidenza klinika ta' ipertensjoni portali u li jinterrompi t-trattament jekk il-bilirubina totali tiżdied 'il fuq minn 1.5 mg/d) li fihom jiddikjara li l-

¹ De Vincenentis 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, The Liver Meeting Boston, US 2022.

bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jkun pożittiv. F'każ li din ir-regola ta' waqfien tiġi ssodisfata, it-tobba li jitrattawhom kienu jiġu avżati permezz tal-SmPC biex jinvestigaw għall-evidenza klinika ta' pressjoni għolja tal-portal, u jwaqqfu t-trattament b'mod permanenti fil-każ li din tinstab.

Filwaqt li f'din is-sottopopolazzjoni ġie osservat ukoll it-tnaqqis magħruf tal-ALP u bijomarkaturi oħra, l-analiżi tal-effikaċja *post hoc* bl-użu tal-popolazzjoni ristretta ta' hawn fuq ma setgħetx tikkonferma differenza statistikament sinifikanti f'termini ta' mewt, trapjant tal-fwied jew skumpens epatiku meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (HR=0.62, CI: 0.25, 1.55), li kien appoġġat ukoll mill-esperti tal-AHEG, li ddikjaraw li l-prova konfimatorja 747-302 naqset milli tikkonferma l-effikaċja ta' Ocaliva abbażi ta' miżuri ta' eżitu kliniku, fi kwalunkwe subsett tal-popolazzjoni tal-pazjenti inkluża.

Barra minn hekk, ġiet ippreżentata *data* komparattiva dwar is-sigurtà fis-subsettijiet ristretti ta' pazjenti b'PBC mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata mingħajr evidenza klinika ta' ipertensjoni tal-portal jew avveniment preċedenti ta' skumpens biex tappoġġa din il-proposta. Filwaqt li l-għadd ta' AEs b'mod ġenerali kien baxx f'dawn is-subsettijiet minhabba d-daqs imnaqqas tal-kampjun (n =68 OCA vs n=61 plaċebo), ġew osservati frekwenzi oġġla tal-avvenimenti fil-pazjenti ttrattati b'OCA meta mqabbla mal-plaċebo, b'mod simili għal dak li ġie osservat fil-popolazzjoni li tikkorrispondi għall-indikazzjoni awtorizzata attwalment. Barra minn hekk, ġiet ikkonfermata zieda fl-avvenimenti kardjovaskulari (inkluż MACE), LHIF, avvenimenti renali, avvenimenti ta' mewt assoċjati ma' trapjant, u tollerabbiltà hażina tat-trattament, kemm fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju kif ukoll fis-subsett ristrett fi stadju bikri, li jirrifletti s-sejbiet preċedenti mill-MAA. Barra minn hekk, peress li din kienet analiżi mmexxija mid-*data* li inkludiet subsett limitat ta' individwi b'PBC fi stadju bikri tal-Istudju 747-302, l-interpretazzjoni tar-riżultati rrapportati hija mxekkla.

Ġiet proposta wkoll regola ta' waqfien alternattiva mill-MAH matul il-proċedura li għandha tiżdied sabiex Ocaliva jitwaqqaf b'mod permanenti jekk, wara 12-il xahar ta' trattament, ikun hemm nuqqas li jintwera tnaqqis fl-ALP għal livelli predefiniti. Din ir-regola ta' waqfien ma ġietx aċċettata, minhabba li s-CHMP ikkunsidra li abbażi tad-*data* disponibbli, l-ALP mhijiex bijomarkatur validat għall-effikaċja fir-riżultat kliniku għal Ocaliva. B'mod ġenerali, abbażi ta' dan ta' hawn fuq, ir-restrizzjoni għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti, flimkien ma' regoli ta' waqfien ibbażati fuq il-livelli tal-bilirubina jew l-ALP ma ġietx aċċettata mis-CHMP biex tappoġġa bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju. B'mod kritiku, kif imsemmi hawn fuq, l-istudju 747-302 naqas milli juri kwalunkwe effikaċja tat-trattament OCA f'riżultati kliniċi rilevanti u fl-ispettru tal-pazjenti b'PBC.

Barra minn hekk, l-indikazzjoni ristretta proposta ma kinitx ikkunsidrata aċċettabbli għar-raġunijiet li ġejjin:

- 1) ma ntweraw l-ebda benefiċċju kliniku ċar fis-sottogrupp ta' pazjenti bi stadju bikri tal-marda;
- 2) ir-riskji għas-sigurtà kienu diġà evidenti f'din is-sottopopolazzjoni;
- 3) il-bidu tat-trattament b'Ocaliva f'dawn il-pazjenti ikun iwassal biex dan is-sottogrupp "anqas affettwat" jiġi espost għall-profil tas-sigurtà magħruf ta' Ocaliva, għal żmien itwal, iżda b'effikaċja incerta. It-tħassib dwar is-sigurtà ta' Ocaliva ġie approvat ukoll mill-esperti tal-AHEG li kienu mħassba dwar in-nuqqas ta' *data* adegwata biex tiġi definita popolazzjoni ta' pazjenti li x'aktarx tittollera aħjar Ocaliva.

L-esperti qiesu wkoll li l-RWE ma kinitx qed tipprovdi assigurazzjoni suffiċjenti ta' profil tas-sigurtà aċċettabbli meta wieħed iqis id-dgħufijiet magħrufa tad-*data* tad-dinja reali bħall-preġudizzju tal-għażla u tar-rapportar.

Barra minn hekk, minhabba l-istorja naturali twila tal-marda li teħtieġ trattament fit-tul, in-nuqqas ta' evidenza adegwata li ssostni l-benefiċċju kliniku ta' Ocaliva u r-riskji ta' sigurtà mhux negligibbli, l-esponiment tal-pazjenti bi stadju aktar bikri ta' PBC mhuwiex aċċettabbli.

Bħala konklużjoni, fil-kuntest tal-Istudju konfermatorju li ma rnexxiex 747-302, it-totalità tad-*data* disponibbli minn provi kliniċi u d-*data* mid-dinja reali ma tikkonfermax il-benefiċċju kliniku ta' Ocaliva fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu u lanqas fil-popolazzjoni fil-mira proposta ristretta għas-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr evidenza klinika ta' pressjoni għolja portali jew b'bilirubina aktar baxxa jew tnaqqis limitat ta' ALP wara 12-il xahar ta' trattament. Konsegwentement, meta wieħed iqis it-totalità tad-*data* disponibbli inklużi l-provi kliniċi u d-*data* tad-dinja reali, kif ukoll il-fehmiet tar-rappreżentanti tal-pazjenti, u l-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti f'laqgħa *ad hoc* u interventi bil-miktub riċevuti minn partijiet terzi, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja ta' Ocaliva mhijiex stabbilita u għalhekk li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Ocaliva huwa negattiv.

Filwaqt li huwa mifhum mill-MAH li studju li juża qafas ta' emulazzjoni ta' prova fil-mira li għandu l-għan li jipprova aktar *data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Ocaliva jista' jitwettaq fil-futur, dan ma għandu l-ebda effett fuq il-konklużjoni bbażata fuq id-*data* disponibbli fil-preżent.

Sabiex tiġi żgurata l-provvista kontinwa ta' Ocaliva għal pazjenti li bħalissa qed jiġu ttrattati u li, fl-opinjoni tat-tabib li qed jittratta, jidhru li qed jibbenefikaw minn trattament bl-aċidu obetolikiku, l-MAH ippropona li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tinzamm temporanjament b'emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott biex tirrifletti li t-trattament ikun riżervat għal dan il-grupp ta' pazjenti. Madankollu, din mhijiex għażla fid-dawl tal-konklużjoni ċara li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv. Is-CHMP innota li fejn l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali tkun giet revokata hemm dispożizzjonijiet *lex specialis* fil-leġiżlazzjoni tal-Unjoni Ewropea (l-Artikolu 117(3) tad-Direttiva 2011/83/KE) rigward il-possibbiltà li tiġi permessa l-provvista kontinwa wara r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, jekk dan jitqies xjerq mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti.

Opinjoni tas-CHMP

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Ocaliva.
- Is-CHMP irrieżamina r-riżultati tal-Istudju 747-302 (COBALT), obbligu speċifiku (SOB#1) skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, imwettaq bl-għan li jikkonferma bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-tqegħid fis-suq għal Ocaliva.
- Is-CHMP ikkunsidra wkoll id-*data* kollha disponibbli, inklużi t-tweġibiet ippreżentati mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) bil-miktub u matul spjegazzjoni orali, il-fehmiet tar-rappreżentanti tal-pazjenti, kif ukoll il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti f'laqgħa *ad hoc* u interventi bil-miktub riċevuti minn partijiet terzi.
- Is-CHMP innota li fl-Istudju 747-302 ma għie osservat l-ebda benefiċċju kliniku mit-trattament b'Ocaliva, irrispettivament mill-istadju tal-marda.
- Is-CHMP ikkunsidra li fil-kuntest tal-Istudju konfermatorju 747-302 li ma rnexxiex, it-totalità tad-*data* disponibbli minn provi kliniċi randomizzati u d-*data* tad-dinja reali ma tikkonfermax il-benefiċċju kliniku ta' Ocaliva fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu u lanqas fil-popolazzjoni fil-mira proposta ristretta għas-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr evidenza klinika ta' ipertensjoni portali jew b'bilirubina aktar baxxa jew tnaqqis limitat fl-ALP wara 12-il xahar ta' trattament.
- Bħala konsegwenza, il-Kumitat ikkonkluda li l-effikaċja ta' Ocaliva mhijiex stabbilita u għalhekk li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Ocaliva mhuwiex favorevoli.

Is-CHMP għalhekk huwa tal-opinjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għal Ocaliva għandha/hom tiġu/jiġu revokata/revokati.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati