



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 december 2024

Intrekking van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva

De voordelen van Ocaliva worden niet langer geacht groter te zijn dan de risico's

Op 27 juni 2024 heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA zijn beoordeling van het geneesmiddel Ocaliva (obeticholzuur) afgerond en aanbevolen de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel in te trekken, omdat de voordelen ervan niet langer groter worden geacht dan de risico's ervan. Ocaliva wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met primaire biliaire cholangitis (PBC), een auto-immuunaandoening die de geleidelijke vernietiging van de galafvoergangen in de lever veroorzaakt, wat kan leiden tot leverfalen en het risico op leverkanker kan vergroten.

Ten tijde van de voorwaardelijke handelsvergunning in 2016 bleek Ocaliva de bloedconcentratie van alkalische fosfatase (ALP) en bilirubine (markers van leverschade) te verlagen bij patiënten met PBC, en dit werd beschouwd als een aanwijzing voor een verbetering van de toestand van de lever. De klinische voordelen van Ocaliva moesten echter worden aangetoond in verdere studies, waar het EMA om had verzocht als onderdeel van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. In het bijzonder was [studie 747-302](#) een gerandomiseerde klinische proef ter bevestiging van de klinische voordelen en veiligheid van Ocaliva bij patiënten voor wie ursodeoxycholzuur (UDCA, een ander geneesmiddel voor PBC) niet goed genoeg werkt of die geen UDCA kunnen innemen.

Het CHMP beoordeelde de bevindingen van deze studie, samen met andere beschikbare gegevens, waaronder gegevens uit de praktijk en gegevens van ondersteunende studies die waren ingediend door het bedrijf dat Ocaliva in de handel brengt, en de door professionele zorgverleners en patiëntenverenigingen verstrekte informatie. Daarnaast heeft het CHMP rekening gehouden met de feedback van een groep deskundigen op het gebied van leverziekten, die hun mening gaven over specifieke vragen van het CHMP, en standpunten van mensen die ervaring hebben met het leven met PBC.

Na beoordeling van het beschikbare bewijsmateriaal concludeerde het comité dat de klinische voordelen van Ocaliva niet zijn bevestigd. Studie 747-302 toonde met name niet aan dat Ocaliva werkzaam was dan een placebo (een schijnbehandeling) wat betreft het aantal patiënten bij wie de ziekte verergerde of die overleden, zowel in de totale populatie als in een groep patiënten met PBC in een vroeg stadium.

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



Het CHMP was ook van oordeel dat de gegevens van ondersteunende studies en praktijkgegevens niet voldoende waren om de voordelen van Ocaliva te bevestigen en de negatieve resultaten van studie 747-302 niet konden compenseren. Het CHMP heeft derhalve geconcludeerd dat de voordelen van Ocaliva niet groter zijn dan de risico's ervan en heeft geadviseerd de vergunning voor het in de handel brengen van dit middel in de Europese Unie (EU) in te trekken.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 30 augustus 2024 een juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.

Informatie voor patiënten

- In een recente studie werd niet bevestigd dat het geneesmiddel Ocaliva (obeticholzuur) werkzaam is bij de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC, een auto-immuunaandoening die leidt tot geleidelijke vernietiging van de kleine galafvoergangen in de lever).
- Studie 747-302 toonde niet aan dat Ocaliva werkzamer was dan een placebo (een schijnbehandeling) wat betreft het aantal patiënten bij wie de ziekte verergerde of die overleden, zowel in de totale populatie als in een groep patiënten met PBC in een vroeg stadium.
- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft daarom aanbevolen Ocaliva uit de handel te nemen in de Europese Unie, omdat de voordelen ervan niet langer groter worden geacht dan de risico's ervan. Het bedrijf mag het geneesmiddel echter nog steeds aan patiënten die al Ocaliva krijgen leveren via 'compassionate use'-programma's (voor gebruik in schrijnende gevallen) of 'named patient'-programma's (op basis van een artsenverklaring).
- Als u Ocaliva gebruikt, moet u met uw arts praten over deze beslissing en wat het betekent voor u en uw behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Uit een beoordeling van de beschikbare gegevens werd geconcludeerd dat de klinische voordelen van Ocaliva (obeticholzuur), gebruikt voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC), niet zijn bevestigd.
- Studie 747-302 toonde met name geen verschillen aan tussen Ocaliva en placebo voor het primaire samengestelde eindpunt van overlijden, levertransplantatie of hepatische decompensatie in de totale populatie PBC-patiënten die niet reageren op of intolerant zijn voor ursodeoxycholzuur (HR 1,01 [95%CI: 0,68, 1,51], p-waarde: 0,954).
- Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft daarom geadviseerd de vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva in de Europese Unie in te trekken, omdat de voordelen ervan niet langer groter worden geacht dan de risico's. Het bedrijf mag het geneesmiddel echter nog steeds aan bestaande patiënten leveren via 'compassionate use'-programma's (voor gebruik in schrijnende gevallen) of 'named patient'-programma's (op basis van een artsenverklaring).
- Professionele zorgverleners mogen geen nieuwe patiënten met Ocaliva laten beginnen buiten het kader van een klinische proef. Voor patiënten die momenteel met Ocaliva worden behandeld moeten de beschikbare behandelingsopties worden overwogen.

Professionele zorgverleners die het geneesmiddel voorschrijven, verstrekken of toedienen hebben een rechtstreekse kennisgeving (DHPC) ontvangen. De DHPC is ook gepubliceerd op een [speciale pagina](#) op de website van het EMA.

Meer over het geneesmiddel

Ocaliva (obeticholzuur) wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met primaire biliaire cholangitis (PBC), een auto-immuunaandoening waarbij de galafvoergangen in de lever geleidelijk worden vernietigd. Als gevolg van de beschadiging van de galafvoergangen hoopt zich in de lever gal op waardoor het leverweefsel beschadigd raakt. Dit kan leiden tot littekenvorming en leverfalen en kan het risico op leverkanker vergroten. Het middel wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, ursodeoxycholzuur (UDCA), bij patiënten die niet voldoende reageren op UDCA alleen en op zichzelf bij patiënten die geen UDCA kunnen gebruiken.

PBC is zeldzaam, en Ocaliva werd op 27 juli 2010 [aangewezen als 'weesgeneesmiddel'](#) (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

In december 2016 werd een [voorwaardelijke vergunning voor het](#) in de handel brengen van Ocaliva verleend. Voorwaardelijke registratie wordt verleend op basis van minder volledige gegevens dan gewoonlijk. Voorwaardelijk registratie wordt verleend voor geneesmiddelen die in een onvervulde medische behoefte voorzien om ernstige ziekten te behandelen wanneer de voordelen van het in een vroeger stadium verkrijgbaar zijn groter zijn dan de risico's in verband met het gebruik van de geneesmiddelen in afwachting van verder bewijs.

Ten tijde van de goedkeuring bleek uit de hoofdstudie dat Ocaliva de bloedconcentratie van de stoffen ALP en bilirubine (markers van leverschade) verlaagde bij patiënten met PBC, waaronder patiënten die niet met UDCA konden worden behandeld. Dalingen in ALP en bilirubine werden beschouwd als indicatoren voor toekomstige verbeteringen van de toestand van de lever. De voordelen van Ocaliva moesten echter in verdere studies worden bevestigd.

Daarom werd voor het geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen verleend op voorwaarde dat het bedrijf aanvullende gegevens over de voordelen en veiligheid ervan uit twee aanvullende studies (studie 747-302 en studie 747-401) verstrekke.

Meer informatie over het geneesmiddel is te vinden op de [website van het Geneesmiddelenbureau](#).

Meer over de procedure

De beoordeling van Ocaliva werd op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens [artikel 20 van Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP heeft het advies van het Geneesmiddelenbureau goedgekeurd. Het advies van het CHMP werd doorgestuurd naar de Europese Commissie, die op 30 augustus 2024 een juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.

Bij beschikking van 4 september 2024 in zaak T-455/24 R heeft de president van het Gerecht het besluit van de Europese Commissie van 30 augustus 2024 waarbij de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva was ingetrokken, tijdelijk opgeschort.

In zijn beschikking van 26 november 2024 heeft de president van het Gerecht zijn eerdere beschikking van 4 september 2024 ingetrokken; dit betekent dat de intrekking door de Europese Commissie van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva nu weer in werking is getreden.

