

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijlage
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op het moment van de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva (OCA) bleef er onzekerheid bestaan over de mate waarin de waargenomen veranderingen in de laboratoriumparameters (niveaus van alkalische fosfatase (ALP) en bilirubine (BR)) correleerden met de klinische resultaten. Om deze onzekerheid te verminderen, werd de uitvoering van onderzoek 747-302 (ook Cobalt genoemd) opgelegd.

In oktober 2023 was het CHMP van mening dat na onderzoek 747-302 het klinische voordeel van Ocaliva over het hele spectrum van patiënten met primaire biliaire cholangitis (PBC) niet was aangetoond. In dit verband was het CHMP voorts van mening dat de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen, waaronder de beperking van de indicatie tot patiënten met een minder ernstige ziekte, op dat moment ontoereikend werden geacht om in het kader van een wijziging over te stappen op een volwaardige handelsvergunning. Het CHMP was van mening dat deze resultaten, die een mogelijk gebrek aan werkzaamheid en een verslechterd veiligheidsprofiel aantoonde, aanleiding gaven tot ernstige bezorgdheid over de vraag of het voordeel van Ocaliva nog wel opweegt tegen de risico's bij de goedgekeurde indicatie.

Op 12 oktober 2023 heeft de Europese Commissie overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het Geneesmiddelenbureau om advies gevraagd over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Ocaliva diende te worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Het uitvoeren en indienen van de resultaten van onderzoek 747-302 werd opgelegd als een specifieke verplichting op het moment van de verlening van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen (SOB 1), met als doel het bevestigen van een gunstige baten-risicoverhouding voor de voorwaardelijke handelsvergunning voor Ocaliva.

Onderzoek 747-302, met 67 % van de geplande voorvallen (een niet-verwaarloosbaar deel), liet geen verschillen zien tussen behandelingen voor het primaire samengestelde eindpunt van overlijden, levertransplantatie of hepatische decompensatie voor de ITT-populatie (intention-to-treat-populatie): Hazard ratio (HR) 1,01 (95 % BI: 0,68, 1,51), p-waarde: 0,954. Voor gedecompenseerde patiënten (momenteel uitgesloten van de goedgekeurde indicatie) werd een numerieke, zij het statistisch niet-significante disbalans ten gunste van placebo waargenomen (HR 1,22 [95 % BI: 0,65, 2,28]). In de subgroep van gecompenseerde PBC-patiënten, die binnen de momenteel goedgekeurde indicatie valt, waren de resultaten in beide behandelarmen vrijwel identiek (respectievelijk 21,3 % vs. 21,7 % voor OCA en placebo, HR 0,98 [95 % BI: 0,58, 1,64]). Het onderzoek toonde dus geen werkzaamheid aan van OCA-behandeling in relevante klinische resultaten en in het hele ernstspectrum van PBC-patiënten.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen claimt dat vanwege de voortijdige beëindiging van het onderzoek, namelijk vanwege "haalbaarheidsproblemen", het onderzoek onvoldoende was opgezet om het voorgestelde behandelingseffect op te sporen. Volgens het CHMP is het echter zeer onwaarschijnlijk dat het waargenomen gebrek aan effect met bijna 70 % van het geplande aantal voorvallen had kunnen worden teruggedraaid als het onderzoek niet voortijdig zou zijn beëindigd, aangezien ten minste een consistente trend in de belangrijkste klinische eindpunten (ook al is deze niet statistisch significant) zou zijn verwacht in het geval van een echt klinisch voordeel, maar er geen trend werd waargenomen.

Uit secundaire eindpuntanalyses blijkt dat slechts in totaal 21 patiënten (6,3 %) die deelnamen aan onderzoek 747-302 voldeden aan het primaire eindpunt zoals gedefinieerd in het initiële fase 3-onderzoek 747-301 van een ALP < 1.67x ULN en een afname van totaal bilirubine ≤ ULN en ALP ten opzichte van baseline van ≥ 15 %. Er wordt opgemerkt dat het percentage respondenten (percentage patiënten dat aan het primaire eindpunt voldeed) substantieel lager was in vergelijking met het eerder

gemelde percentage en dit in beide behandelingsarmen het geval was, met een afname van ongeveer 70 % in elke arm vergeleken met de respectievelijke arm van het voorgaande onderzoek (OCA 10,1 % vs. 2,4 % placebo in onderzoek 747-302 vergeleken met OCA 34,0 % vs. 7 % placebo in onderzoek 747-301). Er werden geen statistisch significante verschillen gerapporteerd, waardoor de reële werkzaamheid van OCA bij de behandeling van PBC nog meer onzekerheden opleverde. Er kan van worden uitgegaan dat proefpersonen met hogere waarden op basisniveau waarschijnlijk geen normale (of bijna normale) biochemische ALP/BR-waarden zullen bereiken en dat vergelijkbare absolute veranderingen in de ALP-waarden worden verwacht (en dus vergelijkbare voordelen van de behandeling). De daadwerkelijke betekenis van de waargenomen kwantitatieve verminderingen van ALP/BR-waarden met Ocaliva en veranderingen in de indicatoren van fibrose blijft echter onzeker bij gebrek aan correlatie met klinische resultaten.

Er werden aanvullende gegevens in overweging genomen, waaronder gegevens uit vier real-world-evidence-onderzoeken en gegevens afkomstig van de uitbreiding van het fase 3-hoofdonderzoek naar de veiligheid op lange termijn (LTSE) ter ondersteuning van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen (onderzoek 747-301). In deze onderzoeken werden gevarenpercentages ten gunste van OCA waargenomen, zij het met brede betrouwbaarheidsintervallen. De afwijking van de gegevens uit de dagelijkse praktijk (real-world-data) ten opzichte van de in de gecontroleerde proef waargenomen resultaten wordt echter geacht toegeschreven te kunnen worden aan het ontbreken van een gerandomiseerde vergelijking met een zeer hoog risico op residuele verwarring in de uitgangssituatie en tijdens de follow-up. Daarom worden de ingediende resultaten van de bovengenoemde onderzoeken/analyses van externe controles (EC), gebaseerd op gegevens uit de dagelijkse praktijk, over het geheel genomen niet beschouwd als robuust bewijs dat voldoende is om de negatieve resultaten van een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek te compenseren. Om die reden worden deze andere onderzoeken en het beschikbare real-world-evidence alleen beschouwd als complementair en verkennend, maar niet toereikend om de klinische werkzaamheid van Ocaliva aan te tonen.

Samenvattend is aangetoond dat de OCA-behandeling het ALP-gehalte (en bilirubinegehalte) verlaagt, hoewel dit effect van bescheiden omvang is en de klinische relevantie ervan nog moet worden aangetoond, met name gezien het feit dat het bevestigende onderzoek de werkzaamheid van de OCA-behandeling in klinische resultaten niet heeft aangetoond.

Deze conclusie wordt gedeeld door de ad-hocgroep van deskundigen die voor deze procedure bijeen werd geroepen. De deskundigen waren van oordeel dat de klinische relevantie (in termen van histologische verbetering of klinisch resultaat) van de door Ocaliva geïnduceerde biochemische veranderingen nog moest worden aangetoond en dat er derhalve aanvullende gegevens over klinische resultaten nodig zouden zijn om het klinische effect van Ocaliva en de correlatie ervan met biochemische veranderingen te bepalen.

Vanuit veiligheidsoogpunt liet onderzoek 747-302, vergelijkbaar met de beoordeelde gegevens voor de handelsvergunning en het bekende veiligheidsprofiel van Ocaliva, een hoog incidentiepercentage zien van alle typen tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), in de OCA-behandeling en in de placebo-arm. Met OCA behandelde patiënten vertoonden een hogere incidentie van TEAE's, ernstige TEAE's, TEAE's die leidden tot stopzetting van de behandeling, en TEAE's die tot overlijden leidden, zowel in de algemene veiligheidspopulatie als in de subgroep van patiënten met gecompenseerde leverziekte. Daarnaast blijven de hogere percentages die werden waargenomen bij patiënten die met OCA werden behandeld voor enkele relevante ongewenste voorvallen van bijzonder belang (AESI), zoals cardiovasculaire voorvallen (waaronder ernstige ongewenste cardiale voorvallen (MACE)), renale voorvallen (waaronder acute nierschade), door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade (DILI) en 'voorvallen van gastropathie met portale hypertensie', voorvallen met levertransplantaten en gemelde voorvallen met overlijden, zowel in de totale veiligheidspopulatie als voor de subgroep van patiënten

met gecompenseerde ziekte, een punt van zorg. Aanvullende analyses op basis van leeftijd (< 65 en ≥ 65) wezen op een slechtere verdraagbaarheid en veiligheidsprofiel in de subgroep van oudere patiënten. In overeenstemming met eerdere bevindingen werd een negatief effect op pruritus, een belangrijk PBC-symptoom, aangetoond. Dit was de meest gemelde TEAE, met een hogere incidentie in de OCA-groep (78,6 %) dan in de placebogroep (51,2 %). Vergelijkbare cijfers werden waargenomen in de subgroep van gecompenseerde patiënten (79 % Ocaliva vs. 51 % placebo).

Over het geheel genomen zijn de vastgestelde risico's in de PBC-populatie, waarvoor Ocaliva is geïndiceerd, bevestigd in de beperkte, overigens asymptomatische of 'vroeg-stadium-PBC' subgroep. Het veiligheidsprofiel van Ocaliva zou alleen aanvaardbaar worden geacht voor een ondubbelzinnig aangetoond ziektemodificerend klinisch voordeel. Aangezien het onderzoek niet succesvol was en gegevens van real-world-cohorten wezen op een verhoogd risico op leverbijwerkingen bij met Ocaliva behandelde patiënten met cirrose, portale hypertensie en verhoogde bilirubine (De Vincentis, 2022¹), stelde de vergunninghouder voor de onderzoeksresultaten te beperken tot een subpopulatie die beperkt is tot patiënten met 'vroeg-stadium-PBC' (d.w.z. patiënten met klinische aanwijzingen voor portale hypertensie uit te sluiten en de behandeling te onderbreken als het totale bilirubinegehalte tot boven 1,5 mg/d stijgt), wat zou inhouden dat de baten-risicoverhouding positief is. Indien aan dit stopvoorschrift zou worden voldaan, zouden behandelend artsen via de SPC worden geadviseerd om klinisch bewijs van portale hypertensie te onderzoeken en de behandeling bij detectie permanent stop te zetten.

Hoewel ook in deze subpopulatie de bekende afname van ALP en andere biomarkers is waargenomen, kon de post-hocwerkzaamheidsanalyse met behulp van de hierboven beperkte populatie geen statistisch significant verschil in termen van overlijden, levertransplantatie of hepatische decompensatie ten opzichte van de placebogroep bevestigen (HR=0,62, CI: 0,25, 1,55), wat ook werd ondersteund door de ad-hocgroep van deskundigen, die stelden dat het bevestigende onderzoek 747-302 de werkzaamheid van Ocaliva op basis van maatstaven voor klinische resultaten niet heeft bevestigd in alle subgroepen van de erin opgenomen patiëntenpopulatie.

Ter ondersteuning van dit voorstel zijn ook vergelijkende veiligheidsgegevens overgelegd in de beperkte subgroepen van patiënten met PBC zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose zonder klinische aanwijzingen van portale hypertensie of een eerder decompensatievoorval. Hoewel het aantal bijwerkingen in deze subgroepen over het geheel genomen laag was als gevolg van de geringere steekproefomvang (n=68 OCA vs. n=61 placebo), werden bij met OCA behandelde patiënten hogere frequenties van de voorvallen waargenomen in vergelijking met placebo, wat vergelijkbaar is met wat werd waargenomen in de populatie die overeenkomt met de momenteel goedgekeurde indicatie. Bovendien is er sprake van een toename van cardiovasculaire voorvallen (waaronder MACE), leverschade (DILI), nierschade en transplantaatsterfte en slechte verdraagbaarheid van de behandeling bevestigd, zowel in de totale onderzoekspopulatie als in de beperkte 'vroeg stadium'-subgroep, rekening houdend met eerdere bevindingen van de handelsvergunning. Aangezien dit een gegevensgestuurde analyse was die een beperkte subgroep van PBC-proefpersonen in de vroege fase van onderzoek 747-302 omvatte, wordt de interpretatie van de gerapporteerde resultaten bovendien bemoeilijkt.

Tijdens de procedure stelde de houder van de handelsvergunning ook een alternatief stopvoorschrift voor om de behandeling met Ocaliva definitief te staken als na twaalf maanden behandeling geen afname van ALP tot vooraf gedefinieerde niveaus optreedt. Dit stopvoorschrift werd niet aanvaard, aangezien het CHMP op basis van de beschikbare gegevens van oordeel was dat ALP geen gevalideerde biomarker voor de werkzaamheid op het klinische resultaat voor Ocaliva is. Over het geheel genomen

¹ De Vincentis A, Teracciano F, D'Amato D, Invernizi 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.

werd de beperking tot deze patiëntenpopulatie, in combinatie met stopvoorschriften op basis van bilirubine- of ALP-spiegels, door het CHMP niet aanvaard om een positieve baten-risicoverhouding te ondersteunen. In essentie werd in onderzoek 747-302, zoals hierboven vermeld, de werkzaamheid van OCA-behandeling niet aangetoond in relevante klinische resultaten en voor het hele spectrum van PBC-patiënten.

Bovendien werd de voorgestelde beperkte indicatie om de volgende redenen niet aanvaardbaar geacht:

1) er werd geen duidelijk klinisch voordeel aangetoond in de subgroep van patiënten met een vroeg stadium van de ziekte;

2) in deze subpopulatie waren de veiligheidsrisico's al duidelijk;

3) aanvang van de behandeling met Ocaliva bij deze patiënten zou zich vertalen in blootstelling van deze subgroep van 'minder getroffen' aan het bekende veiligheidsprofiel van Ocaliva, gedurende langere tijd, maar met een onzekere werkzaamheid. De bezorgdheid over de veiligheid van Ocaliva werd ook onderschreven door de ad-hocgroep van deskundigen, die bezorgd waren over het ontbreken van adequate gegevens om een patiëntenpopulatie die Ocaliva waarschijnlijk beter zou verdragen, te definiëren.

De deskundigen waren ook van mening dat de real-world-evidence onvoldoende zekerheid bood voor een aanvaardbaar veiligheidsprofiel gezien de bekende zwakke punten van werkelijke gegevens, zoals selectie- en rapportagevertekening.

Gezien de lange natuurlijke geschiedenis van de ziekte die langdurige behandeling vereist, is het ontbreken van voldoende bewijs om het klinische voordeel van Ocaliva te ondersteunen en de niet te verwaarlozen veiligheidsrisico's, bovendien niet aanvaardbaar om patiënten met PBC in een vroeg stadium bloot te stellen.

In de context van het mislukte bevestigende onderzoek 747-302 kan concluderend worden gesteld dat het geheel aan beschikbare gegevens uit klinische proeven en gegevens uit de praktijk het klinische voordeel van Ocaliva voor de goedgekeurde indicatie niet bevestigt, noch voor de voorgestelde doelpopulatie die beperkt is tot de subgroep van patiënten zonder klinisch bewijs van portale hypertensie of met een lager bilirubinegehalte of een beperkte vermindering van ALP na twaalf maanden behandeling. Rekening houdend met alle beschikbare gegevens, met inbegrip van klinische proeven en gegevens uit de praktijk, alsook met de standpunten van patiëntenvertegenwoordigers en de standpunten van een groep van onafhankelijke deskundigen tijdens een ad-hocvergadering en schriftelijke opmerkingen van derden, concludeerde het CHMP dat de werkzaamheid van Ocaliva niet is vastgesteld en dat de baten-risicoverhouding van Ocaliva derhalve negatief is.

Hoewel de vergunninghouder begrijpt dat er in de toekomst een onderzoek kan worden uitgevoerd waarbij gebruik wordt gemaakt van een kader voor doelproefemulatie om verdere gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Ocaliva te verkrijgen, heeft dit geen invloed op de conclusie op basis van de op dit moment beschikbare gegevens.

Om te zorgen voor continue levering van Ocaliva aan patiënten die momenteel worden behandeld en die, naar de mening van de behandelend arts, baat hebben bij behandeling met obeticholzuur, stelde de vergunninghouder voor om de handelsvergunning tijdelijk te handhaven met wijzigingen in de productinformatie om aan te geven dat de behandeling aan deze groep patiënten zou worden voorbehouden. Dit is echter geen optie met het oog op de duidelijke conclusie dat de baten-risicoverhouding negatief is. Het CHMP merkte op dat in gevallen waarin de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel is ingetrokken, in de wetgeving van de Europese Unie (artikel 117, lid 3, van Richtlijn 2011/83/EG) *lex-specialis* bepalingen zijn opgenomen met betrekking

tot de mogelijkheid om de voortzetting van de levering na intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen toe te staan, mocht dit door de nationale bevoegde instanties passend worden geacht.

Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Ocaliva beoordeeld.
- Het CHMP heeft de resultaten beoordeeld van onderzoek 747-302 (Cobalt), een specifieke verplichting (SOB#1) uit hoofde van artikel 14 van Verordening (EG) nr. 726/2004, uitgevoerd met als doel een gunstige baten-risicoverhouding voor de voorwaardelijke handelsvergunning voor Ocaliva te bevestigen.
- Het CHMP heeft ook rekening gehouden met alle beschikbare gegevens, waaronder de antwoorden die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting heeft gegeven, de standpunten van patiëntenvertegenwoordigers, evenals de standpunten die door een groep onafhankelijke deskundigen tijdens een ad-hocvergadering werden geuit en de schriftelijke bijdragen van derden.
- Het CHMP heeft opgemerkt dat in onderzoek 747-302 geen klinisch voordeel is waargenomen van behandeling met Ocaliva, ongeacht het stadium van de ziekte.
- Het CHMP was van mening dat, in het kader van het mislukte confirmatieve onderzoek 747-302, alle beschikbare gegevens van gerandomiseerde klinische proeven en gegevens uit de praktijk het klinische voordeel van Ocaliva in de goedgekeurde indicatie niet bevestigen, noch in de voorgestelde doelpopulatie beperkt tot de subgroep van patiënten zonder klinisch bewijs van portale hypertensie of met een lager bilirubinegehalte of een beperkte vermindering van ALP na twaalf maanden behandeling.
- Het Comité heeft bijgevolg geconcludeerd dat de werkzaamheid van Ocaliva niet is vastgesteld en dat de baten-risicoverhouding van Ocaliva derhalve niet gunstig is.

Daarom is het CHMP van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van Ocaliva moet(en) worden ingetrokken.