

Vedlegg
Vitenskapelige konklusjoner

Utgått markedsføringstillatelse

Vitenskapelige konklusjoner

På tidspunktet for markedsføringstillatelsen for Ocaliva (OCA) var det fortsatt usikkerhet med hensyn til i hvilken grad de observerte endringene i laboratorieparametre (nivåer av alkalisk fosfatase (ALP) og bilirubin (BR)) korrelerte med kliniske utfall. Gjennomføringen av studie 747-302 (også COBALT) ble pålagt for å fjerne denne usikkerheten.

I oktober 2023 mente CHMP at studie 747-302 ikke hadde klart å vise den kliniske fordelene av Ocaliva på tvers av spekteret av pasienter med primær biliær cholangitt (PBC). I denne sammenhengen mente CHMP videre at risikominimeringstiltakene foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen, inkludert begrensning av indikasjon til pasienter med mindre alvorlig sykdom, ble ansett som utilstrekkelige med hensyn til endring til en fullstendig markedsføringstillatelse på det tidspunktet. CHMP mente at disse resultatene, som viste en potensiell manglende effekt og en forverret sikkerhetsprofil, ga grunn til alvorlig bekymring med hensyn til om nytten av Ocaliva fortsatt oppveide risikoen i den godkjente indikasjonen.

I henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 ba Europakommisjonen 12. oktober 2023 byrået uttale seg om hvorvidt markedsføringstillatelsen for Ocaliva burde opprettholdes, endres, suspenderes eller trekkes tilbake.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

Gjennomføringen og innsendingen av resultatene fra studie 747-302 ble pålagt som en spesifikk forpliktelse (SOB) på tidspunktet for tildelingen av den betingede markedsføringstillatelsen (SOB 1), med sikte på å bekrefte et gunstig nytte/risiko-forhold for den betingede markedsføringstillatelsen for Ocaliva.

Studie 747-302, med 67 % av de planlagte hendelsene (en ikke ubetydelig andel), klarte ikke å vise noen forskjeller mellom behandlinger for det primære sammensatte endepunktet dødsfall, levertransplantasjon eller leverdekompenasjon for IIT-populasjonen (intention-to-treat): Fareratio (HR) 1,01 (95 % KI: 0,68, 1,51), p-verdi: 0,954. For dekompenserte pasienter (for tiden ekskludert fra den godkjente indikasjonen) ble det observert en numerisk ubalanse til fordel for placebo (HR 1,22; [95 % KI: 0,65, 2,28]), dog ikke statistisk signifikant. I undergruppen av kompenserte PBC-pasienter, som faller innenfor den nåværende autoriserte indikasjonen, var resultatene nesten identiske i begge behandlingsgruppene (henholdsvis 21,3 % mot 21,7 % OCA og placebo, HR 0,98 [95 % KI: 0,58, 1,64]). Studien klarte dermed ikke å demonstrere noen effekt av OCA-behandling i relevante kliniske utfall og på tvers av PBC-pasienters alvorlighetsspekter.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen hevder at studien ikke hadde potensial til å kunne vise den foreslåtte behandlingseffekten, da den ble avbrutt før tiden på grunn av "gjennomførbarhetsproblemer". Etter CHMPs oppfatning er det imidlertid svært usannsynlig at den observerte mangelen på effekt med nesten 70 % av det planlagte antall hendelser kunne ha blitt reversert dersom studien ikke hadde blitt avbrutt før tiden, da i det minste en konsistent trend i de viktigste kliniske endepunktene (selv om ikke statistisk signifikant) ville ha vært forventet dersom det fantes en reell klinisk fordel, men ingen slik trend ble observert.

Sekundære endepunktsanalyser viser at bare totalt 21 (6,3 %) pasienter i studie 747-302 møtte det primære endepunktet, som definert i den innledende pivotale fase 3-studien 747-301, på ALP $<1,67 \times$ ULN og total bilirubin $\leq$ ULN og ALP-reduksjon fra basislinje på ≥ 15 %. Det bemerkes at responsandelen (andelen pasienter som møtte det primære endepunktet) var betydelig lavere enn det som tidligere var rapportert, og dette var tilfellet i begge behandlingsgruppene, med en reduksjon på ca. 70 % i hver gruppe sammenlignet med den respektive gruppen i forrige studie (OCA 10,1 % mot 2,4 % placebo i studie 747-302 sammenlignet med OCA 34,0 % mot 7 % placebo i studie 747-301). Ingen statistisk signifikante forskjeller ble rapportert, noe som tilførte ytterligere usikkerhet om den

faktiske effekten av OCA i behandlingen av PBC. Man kan innvende at pasienter med høyere verdier ved basislinje har lavere sannsynlighet for å nå normale (eller nær normale) biokjemiske ALP/BR-verdier, og at lignende absolutte endringer i ALP-verdier forventes (og dermed lignende fordeler ved behandling), men den faktiske betydningen av de observerte kvantitative reduksjonene av ALP/BR-verdier med Ocaliva og endringer i indikatorer for fibrose er fortsatt usikker i fravær av korrelasjon med kliniske utfall.

Ytterligere data, inkludert fra fire faktiske evidensbaserte studier og fra den langsiktige sikkerhetsforlengelsen (LTSE) av den pivotale fase 3-studien som understøttet søknaden om markedsføringstillatelse (MAA) (studie 747-301), ble vurdert. I disse studiene ble det observert risikorater som favoriserte OCA, men med store konfidensintervaller. Avviket mellom de virkelige dataene fra resultatene observert i den kontrollerte studien anses imidlertid å skyldes mangelen på en randomisert sammenligning, med en svært høy risiko for residual konfundering i basislinje-balansen og under oppfølgingen. Samlet sett anses resultatene fra de ovennevnte eksterne kontrollstudiene/analysene basert på data fra den virkelige verden derfor ikke som tilstrekkelig robuste bevis til å overvinne de negative resultatene fra et dobbelt blindt, randomisert, placebokontrollert forsøk. Disse andre studiene og tilgjengelig bevis fra den virkelige verden (RWE) anses derfor kun som komplementære og utforskende, men ikke tilstrekkelig til å demonstrere den kliniske effekten av Ocaliva.

Oppsummert har OCA-behandling vist seg å redusere nivåer av ALP (og bilirubin), selv om denne effekten er av beskjeden størrelse og den kliniske relevansen fortsatt ikke er dokumentert, spesielt med tanke på at den bekreftende studien ikke har klart å demonstrere effekten av OCA-behandling for kliniske utfall.

Denne konklusjonen deles av ad-hoc ekspertgruppen (AHEG) som ble innkalt under den nåværende prosedyren. Ekspertene mente at den kliniske relevansen (med hensyn til histologisk forbedring eller klinisk utfall) av de biokjemiske endringene induisert av Ocaliva fortsatt ikke er dokumentert, og at det derfor er nødvendig med ytterligere data om kliniske utfall for å bestemme den kliniske effekten av Ocaliva og korrelasjonen med biokjemiske endringer.

Fra et sikkerhetssynspunkt viste studie 747-302, på samme måte som dataene vurdert ifm. søknaden om markedsføringstillatelse og den kjente sikkerhetsprofilen for Ocaliva, relativt høy forekomst av alle typer behandlingsinduserte bivirkninger (TEAE) i OCA-behandlingsgruppen og i placebogruppen. OCA-behandlede pasienter viste en høyere forekomst av TEAE, alvorlig TEAE, TEAE som førte til seponering og TEAE som førte til dødsfall, både i den generelle sikkerhetspopulasjonen og i undergruppen av pasienter med kompensert leversykdom. I tillegg er det fortsatt bekymring knyttet til de høyere frekvensene av enkelte relevante bivirkninger av spesiell interesse (AESI) observert hos OCA-behandlede pasienter, som kardiovaskulære hendelser (inkludert dokumenterte alvorlige hjertehendelser (MACE)), nyrehendelser (inkludert akutt nyreskade (AKI)), medikamentindusert leverskade (DILI) og portalhypertensive gastropati-hendelser, levertransplantasjoner og dokumenterte dødsfall, både i den generelle sikkerhetspopulasjonen og for undergruppen av pasienter med kompensert sykdom. Ytterligere analyser basert på alder (<65 og ≥65) indikerte en dårligere toleranse- og sikkerhetsprofil i den eldre populasjonsundergruppen. I samsvar med tidligere funn ble det vist en negativ effekt på pruritus, et sentralt PBC-symptom. Dette var den hyppigst rapporterte TEAE, med høyere forekomst i OCA-gruppen (78,6 %) enn i placebogruppen (51,2 %). Lignende tall ble observert i den kompenserte undergruppen av pasienter (79 % Ocaliva mot 51 % placebo).

Samlet sett er de identifiserte risikoene i PBC-populasjonen, som Ocaliva er indisert for, bekreftet i den begrensede undergruppen av ellers asymptomatiske pasienter eller pasienter med PBC på tidlig stadium. Ocalivas sikkerhetsprofil vil kun anses som akseptabel ved en utvetydig påvist sykdomsmodifiserende klinisk fordel. Ettersom studien mislyktes og data fra virkelige kohorter har vist en økt risiko for leverbivirkninger hos Ocaliva-behandlede pasienter med skrumplever, portal

hypertensjon og forhøyet bilirubin (De Vincentis 2022¹), foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen å begrense studieresultatene ytterligere til en underpopulasjon begrenset til pasienter med PBC på tidlig stadium (dvs. ekskludering av pasienter med kliniske tegn på portal hypertensjon og avbrytelse av behandlingen dersom total bilirubin stiger til over 1,5 mg/d), der den hevder at nytte/risiko-forholdet vil være positivt. Dersom denne avbrytingsregelen følges, vil behandlende leger i preparatomtalen bes om å se etter kliniske bevis på portal hypertensjon og permanent avbryte behandlingen dersom dette oppdages.

Selv om den kjente reduksjonen av ALP og andre biomarkører også er sett i denne underpopulasjonen, kunne post hoc-effektanalysen ved bruk av den begrensede populasjonen ovenfor ikke bekrefte en statistisk signifikant forskjell med hensyn til dødsfall, levertransplantasjon eller leverdekompensasjon sammenlignet med placebo-gruppen (HR=0,62, KI: 0,25, 1,55), et syn som også deles av AHEG-ekspertene, som uttalte at den bekreftende studien 747-302 ikke klarte å bekrefte effekten av Ocaliva basert på kliniske utfallsmål i noen undergrupper av den inkluderte pasientpopulasjonen.

Som støtte for dette forslaget er det også lagt frem sammenlignende sikkerhetsdata i de begrensede undergruppene av pasienter med PBC uten cirrhose eller med kompensert cirrhose uten kliniske bevis på portal hypertensjon eller en tidligere dekompenasjonshendelse. Selv om antallet av bivirkninger totalt sett var lavt i disse undergruppene på grunn av den lave utvalgsstørrelsen (n=68 OCA mot n=61 placebo), ble høyere frekvenser av hendelsene observert hos OCA-behandlede pasienter sammenlignet med placebo, på samme måte som det som ble observert i populasjonen som svarer til den autoriserte indikasjonen. I tillegg har en økning av hjertehendelser (inkludert MACE), lever-DILI, nyretransplantasjonsdødsfall og dårlig behandlingstoleranse, blitt bekreftet både i den totale studiepopulasjonen og i den begrensede undergruppen med forløp på tidlig stadium, noe som gjenspeiler tidligere funn fra søknaden om markedsføringstillatelse. Siden dette var en datadrevet analyse som inkluderte en begrenset undergruppe av PBC-pasienter på et tidlig stadium i studie 747-302, vanskeliggjøres tolkningen av de rapporterte resultatene.

En alternativ avbrytingsregel ble også foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen, der Ocaliva skulle seponeres permanent hvis det etter 12 måneders behandling ikke ble vist reduksjon i ALP i henhold til forhåndsdefinerte nivåer. Denne avbrytingsregelen ble ikke akseptert, da CHMP mente at ALP basert på tilgjengelige data ikke er en validert biomarkør for Ocalivas effekt på kliniske utfall. Totalt sett og basert på det ovenstående ble begrensningen til denne pasientpopulasjonen, sammen med avbrytingsregler basert på bilirubin- eller ALP-nivåer, ikke akseptert av CHMP som støtte for et positivt nytte/risiko-forhold. Som nevnt ovenfor mislyktes studie 747-302 å demonstrere noen effekt av OCA-behandling for relevante kliniske utfall og på tvers av spekteret av PBC-pasienter.

Dessuten ble den foreslåtte begrensede indikasjonen ansett som uakseptabel av følgende grunner:

- 1) ingen klar klinisk fordel ble vist i undergruppen av pasienter med et tidlig stadium av sykdommen;
- 2) sikkerhetsrisikoer var allerede tydelige i denne underpopulasjonen;
- 3) oppstart av Ocaliva-behandling hos disse pasientene vil føre til at denne "mindre påvirkede" undergruppen eksponeres for den kjente sikkerhetsprofilen til Ocaliva i lengre tid, men med usikker effektivitet. Bekymringer angående Ocalivas sikkerhet ble også bekreftet av AHEG-ekspertene, som var bekymret over fraværet av tilstrekkelige data for definisjon av en pasientpopulasjon som sannsynligvis kunne tolerert Ocaliva bedre.

¹ De Vincentis 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, USA 2022.

Ekspertene mente også at bevis fra den virkelige verden ikke ga tilstrekkelig forsikring om en akseptabel sikkerhetsprofil, tatt i betraktning de kjente svakhetene ved virkelige data, som utvalgs- og rapporteringsskjevhet.

Gitt sykdommens lange forløp og langvarige behandling, samt mangelen på tilstrekkelig bevis for Ocalivas kliniske fordeler og de ikke-neglisjerbare sikkerhetsrisikoene, er det heller ikke akseptabelt å eksponere pasienter med PBC på tidligere stadier.

Samlet sett, i lys av den mislykkede bekreftende studien 747-302, tilgjengelige data fra kliniske studier og data fra den virkelige verden, bekreftes den kliniske fordelene med Ocaliva i dens autoriserte indikasjon ikke, og heller ikke i den foreslåtte målpopulasjonen begrenset til undergruppen av pasienter uten klinisk bevis på portal hypertensjon eller med lavere bilirubin eller begrenset reduksjon av ALP etter 12 måneders behandling. I lys av totalen av tilgjengelige data, inkludert kliniske studier og data fra den virkelige verden, samt pasientrepresentanters synspunkter og synspunktene uttrykt av en gruppe uavhengige eksperter på et ad hoc-møte og skriftlige intervensjoner mottatt fra tredjeparter, konkluderte CHMP derfor med at effekten av Ocaliva ikke er fastslått og at nytte/risiko-forholdet derfor er negativt.

Selv om innehaveren av markedsføringstillatelsen indikerer at en studie med et rammeverk for målforsøksemulering som tar sikte på å gi ytterligere data om effektiviteten og sikkerheten til Ocaliva, kan bli utført i fremtiden, har dette ingen betydning for konklusjonen basert på dataene som er tilgjengelig for øyeblikket.

For å sikre fortsatt tilførsel av Ocaliva til pasienter som er under behandling, og som etter behandlende leges oppfatning ser ut til å ha nytte av obeticholsyrebehandling, foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen at markedsføringstillatelsen opprettholdes midlertidig med endringer i preparatomtalen som gjenspeiler at behandlingen vil være forbeholdt denne pasientgruppen. Dette er imidlertid ikke et aktuelt alternativ med tanke på den klare konklusjonen om at nytte/risiko-forholdet er negativt. CHMP bemerket at når markedsføringstillatelsen for et legemiddel er tilbakekalt, finnes det *lex specialis*-bestemmelser i EU-lovgivningen (artikkel 117(3) i direktiv 2011/83/EF angående muligheten for å tillate fortsatt levering etter at markedsføringstillatelsen er tilbakekalt, dersom dette anses som hensiktsmessig av de nasjonale kompetente myndighetene.

CHMPs uttalelse

Betraktninger

- CHMP har fulgt fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Ocaliva.
- CHMP har gjennomgått resultatene av studien 747-302 (COBALT), en spesifikk forpliktelse (SOB 1) i henhold til artikkel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004, utført med sikte på å bekrefte et gunstig nytte/risiko-forhold for den betingede markedsføringstillatelsen for Ocaliva.
- CHMP tok også i betraktning alle tilgjengelige data, inkludert svarene som ble levert av innehaveren av markedsføringstillatelsen skriftlig og i en muntlig forklaring, synspunkter fra pasientrepresentanter samt synspunkter som ble uttrykt av en gruppe uavhengige eksperter i et ad hoc-møte, og skriftlige intervensjoner mottatt fra tredjeparter.
- CHMP bemerket at det i studie 747-302 ikke ble observert noen klinisk fordel ved behandling med Ocaliva, uavhengig av sykdomsstadiet.

- I lys av den mislykkede bekreftende studien 747-302, tilgjengelige data fra randomiserte kliniske studier og virkelige data, er CHMP av den oppfatning at den kliniske fordelene med Ocaliva i dens autoriserte indikasjon ikke er bekreftet, heller ikke i den foreslåtte målpopulasjonen begrenset til undergruppen av pasienter uten klinisk bevis på portal hypertensjon eller med lavere bilirubin eller begrenset reduksjon av ALP etter 12 måneders behandling.
- Komiteen konkluderte derfor at effekten av Ocaliva ikke er fastslått, og at Ocalivas nytte/risiko-forhold derfor ikke er gunstig.

CHMP er derfor av den oppfatning at markedsføringstillatelse(n) for Ocaliva bør tilbakekalles.

Utgått markedsføringstillatelse