

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W momencie dopuszczenia produktu Ocaliva (OCA) do obrotu wciąż występowały niepewności co do stopnia, w jakim obserwowane zmiany w parametrach laboratoryjnych (stężenia fosfatazy alkalicznej (ang. *alkaline phosphatase*, ALP) i bilirubiny (BR)) korelowały z wynikami klinicznymi. W celu wyjaśnienia tych wątpliwości zalecono przeprowadzenie badania 747-302 (pod nazwą COBALT).

W październiku 2023 r. CHMP uznał, że badanie 747-302 nie potwierdziło występowania korzyści klinicznych ze stosowania leku Ocaliva w szerokiej grupie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). W tym kontekście CHMP uznał ponadto, że środki minimalizacji ryzyka zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny, w tym ograniczenie wskazania do pacjenta, u którego występuje choroba o mniejszym nasileniu, są w ramach zmiany pozwalającej na przejście na nieograniczone pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w tym momencie niewystarczające. Według CHMP wyniki wskazujące na potencjalny brak skuteczności i gorszy profil bezpieczeństwa budzą poważne wątpliwości co do tego, czy korzyści ze stosowania produktu Ocaliva w zarejestrowanym wskazaniu wciąż przewyższają ryzyko.

W dniu 12 października 2023 r. zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię na temat tego, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub cofnąć pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Ocaliva.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Przeprowadzenie badania 747-302 i przedłożenie jego wyników nałożono jako szczególne zobowiązanie (ang. *specific obligation*, SOB) w momencie przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (SOB 1) w celu potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka na potrzeby udzielenia warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ocaliva.

W badaniu 747-302, w którym zarejestrowano 67% planowych zdarzeń (niepomijalny odsetek), nie wykazano żadnych różnic między terapiami w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, przeszczep wątroby lub dekompensację wątroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT): współczynnik hazardu (ang. *Hazard Ratio*, HR) 1,01 (95% CI: 0,68, 1,51), wartość p: 0,954. W przypadku pacjentów z dekompensacją (w tym momencie nieobjętych zarejestrowanym wskazaniem) zaobserwowano liczbową nierównowagę na korzyść placebo (HR 1,22; (95% CI: 0,65, 2,28)), choć nie była ona statystycznie istotna. W podgrupie pacjentów ze skompensowanym PBC — czyli mieszczącej się w zakresie obecnie zarejestrowanego wskazania — wyniki między dwoma grupami leczenia były praktycznie identyczne (21,3% vs 21,7% odpowiednio dla OCA i placebo, HR 0,98 (95% CI: 0,58, 1,64)). W związku z tym badanie nie wykazało żadnej skuteczności leczenia produktem OCA w odniesieniu do istotnych wyników klinicznych i zakresu nasilenia PBC w szerokiej grupie pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny twierdzi, że ze względu na przedwczesne zakończenie badania, a mianowicie ze względu na kwestie związane z wykonalnością, za niska moc badania nie pozwoliła na wykrycie proponowanego efektu terapeutycznego. W opinii CHMP jest jednak bardzo mało prawdopodobne, aby zaobserwowany brak skuteczności przy zarejestrowaniu prawie 70% planowanej liczby zdarzeń w przypadku przeprowadzenia badania do końca mógł się korzystnie zmienić, jako że w przypadku rzeczywistych korzyści klinicznych w odniesieniu do głównych klinicznych punktów końcowych oczekuje się co najmniej spójnego (choć nawet nieistotnego statystycznie) trendu — a trend ten nie wystąpił.

Analizy drugorzędowego punktu końcowego pokazują, że jedynie łącznie 21 (6,3%) pacjentów włączonych do badania 747-302 osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy określony we wstępnym kluczowym badaniu fazy III 747-301, czyli ALP $<1,67 \times$ GGN i zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN i stężenia ALP o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej. Zauważono, że odsetek odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy) był w

obydwu grupach leczenia znacznie niższy w porównaniu z wcześniej zgłoszonym, przy czym odnotowano spadek o około 70% w każdej grupie w porównaniu z odpowiednią grupą w poprzednim badaniu (10,1% w grupie OCA vs 2,4% w grupie placebo w badaniu 747-302 w porównaniu z 34,0% w grupie OCA vs 7% w grupie placebo w badaniu 747-301). Nie zgłoszono żadnych statystycznie istotnych różnic, co jeszcze bardziej zwiększyło wątpliwości dotyczące rzeczywistej skuteczności OCA w leczeniu PBC. Można założyć, że mało prawdopodobne jest, by uczestnicy z wyższymi wartościami wyjściowymi osiągnęli prawidłowe (lub prawie prawidłowe) wartości markerów biochemicznych ALP/BR, oraz że oczekiwano by zbliżonych bezwzględnych zmian w kontekście ALP (a tym samym podobnych korzyści z leczenia), ale rzeczywiste znaczenie ilościowego spadku wartości ALP/BR po zastosowaniu produktu Ocaliva oraz zmiany w zakresie markerów włóknienia — przy braku korelacji z wynikami klinicznymi — pozostaje niepewne.

Uwzględniono dodatkowe dane, w tym z czterech badań dostarczających dowodów klinicznych z analizy danych rzeczywistych oraz z długoterminowego, oceniającego bezpieczeństwo stosowania przedłużenia (ang. *long-term safety extension*, LTSE) kluczowego badania fazy III, których użyto jako uzupełnienie wniosku o dopuszczenie do obrotu (ang. *marketing authorisation application*, MAA (badanie 747-301)). W badaniach tych obserwowano współczynniki hazardu przemawiające na korzyść OCA, choć z szerokimi przedziałami ufności. Uznaje się jednak, że rozbieżność między danymi rzeczywistymi a wynikami zaobserwowanymi w kontrolowanym badaniu wynika z braku randomizowanego porównania z bardzo wysokim ryzykiem resztkowej obecności czynników wprowadzających w błąd w zrównoważeniu parametrów wyjściowych i w okresie obserwacji kontrolnej. W związku z tym, ogólnie rzecz biorąc, przedłożone wyniki wyżej wymienionych badań/analiz z kontrolą zewnętrzną (ang. *external control*, EC), oparte na danych rzeczywistych, nie mogą być uznane za wiarygodne dowody przeważające nad negatywnymi wynikami prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dlatego te pozostałe badania i dostępne dowody z analizy danych rzeczywistych (ang. *real-world evidence*, RWE) uznaje się jedynie za uzupełniające i eksploracyjne, ale niewystarczające do wykazania skuteczności klinicznej produktu Ocaliva.

Podsumowując, leczenie produktem OCA obniżało stężenia ALP (i bilirubiny), chociaż efekt ten jest niewielki i należy udowodnić jego znaczenie kliniczne, w szczególności biorąc pod uwagę, że badanie potwierdzające nie wykazało w uzyskanych wynikach klinicznych skuteczności leczenia produktem OCA.

Wniosek ten podziela grupa ekspertów ad hoc (ang. *ad hoc expert group*, AHEG) zwołana w ramach bieżącej procedury. Eksperti uznali, że w dalszym ciągu konieczne jest wykazanie znaczenia klinicznego (pod względem poprawy parametrów histologicznych lub wyników klinicznych) zmian biochemicznych wywołanych przez produkt Ocaliva i że w związku z tym potrzebne będą dodatkowe dane na temat wyników klinicznych w celu określenia wpływu klinicznego produktu Ocaliva i jego korelacji ze zmianami biochemicznymi.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania badanie 747-302, podobnie jak dane oceniane w ramach MAA i znany profil bezpieczeństwa produktu Ocaliva, wykazało między grupami OCA a placebo porównywalnie wysoką częstość występowania wszystkich rodzajów zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). U pacjentów leczonych produktem OCA — zarówno w całej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania, jak i w podgrupie pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby — częściej występowały TEAE, ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do przerwania udziału i TEAE prowadzące do zgonu. Ponadto wątpliwości wciąż budzą zaobserwowane u pacjentów leczonych produktem OCA wyższe odsetki występowania pewnych istotnych zdarzeń niepożądanych szczególnego znaczenia (ang. *adverse events of special interest*, AESI), np. zdarzeń ze strony układu krążenia (w tym potwierdzonych poważnych zdarzeń

niepożądanych ze strony układu krążenia (ang. *major adverse cardiac events*, MACE)), zdarzeń ze strony nerek (w tym ostrego uszkodzenia nerek (AKI)), polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI) i zdarzeń związanych z wrotną gastropatią nadciśnieniową, przeszczepów wątroby oraz potwierdzonych zdarzeń prowadzących do zgonu — zarówno w całej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania, jak i w podgrupie pacjentów ze skompensowaną chorobą. Dodatkowe analizy ze stratyfikacją ze względu na wiek (<65 i ≥65) wykazały gorszą tolerancję i profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku. Zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami wykazano niekorzystny wpływ na świąd, który jest kluczowym objawem PBC. Było to najczęściej zgłaszane TEAE — występowało częściej w grupie produktu OCA (78,6%) niż w grupie placebo (51,2%). Podobne wartości obserwowano w podgrupie pacjentów ze skompensowaną chorobą (79% w przypadku produktu Ocaliva vs 51% w przypadku placebo).

Ogólnie rzecz biorąc, zidentyfikowane ryzyka w populacji PBC, w przypadku której produkt Ocaliva jest wskazany, zostały potwierdzone w ograniczonej populacji z bezobjawowym PBC lub PBC we wczesnym stadium. Profil bezpieczeństwa produktu Ocaliva byłby akceptowalny w przypadku jednoznacznego wykazania modyfikującej przebieg choroby korzyści klinicznej. Ponieważ badanie zakończyło się niepowodzeniem, a dane z kohort rzeczywistych wykazały u pacjentów z marskością, nadciśnieniem wrotnym i podwyższoną bilirubiną leczonych produktem Ocaliva podwyższone ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby (De Vincentis, 2022¹), podmiot odpowiedzialny zaproponował, by jeszcze bardziej zawęzić wyniki badania — do podpopulacji ograniczonej do pacjentów z PBC we wczesnym stadium (tj. z wykluczeniem pacjentów z przesłankami klinicznymi nadciśnienia wrotnego i przerwaniem leczenia, jeśli stężenie bilirubiny całkowitej przekroczy 1,5 mg/dl), w której zgodnie z twierdzeniem MAH stosunek korzyści do ryzyka byłby pozytywny. W przypadku spełnienia reguły wstrzymania leczenia lekarz prowadzący po lekturze ChPL wiedziałby, że należy przeprowadzić badania pod kątem przesłanek klinicznych nadciśnienia wrotnego, a w przypadku jego wystąpienia — na stałe przerwać leczenie.

Choć także w tej podpopulacji obserwowano znane zmniejszenie stężenia ALP i innych biomarkerów, przeprowadzone post hoc analizy skuteczności dla omówionej powyżej ograniczonej populacji nie potwierdziły występowania istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonu, przeszczepu wątroby lub dekompensacji wątroby w porównaniu z grupą placebo (HR = 0,62; CI: 0,25, 1,55), co zostało również potwierdzone przez ekspertów z AHEG, którzy stwierdzili, że w badaniu potwierdzającym 747-302 zgodnie ze wskaźnikami wyników klinicznych nie udowodniono skuteczności produktu Ocaliva w żadnej z podgrup uczestniczących pacjentów.

Na poparcie tej propozycji przedstawiono też porównanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ograniczonych podgrupach pacjentów z PBC bez marskości lub z marskością skompensowaną i bez przesłanek klinicznych nadciśnienia wrotnego lub wcześniejszej dekompensacji. Choć w tych podgrupach z powodu zmniejszonej wielkości próby (n = 68 w przypadku produktu OCA vs n = 61 w przypadku placebo) ogólna liczba AE była niska, u pacjentów leczonych produktem OCA, w porównaniu z placebo, zaobserwowano wyższe częstości występowania zdarzeń — zbliżone do tych obserwowanych w populacji odpowiadającej obecnie zatwierdzonemu wskazaniu. Ponadto potwierdzono wzrost odsetka zdarzeń ze strony układu krążenia (w tym MACE), wątroby (DILI), nerek, zdarzeń związanych ze zgonem po przeszczepie i niskiej tolerancji leczenia, zarówno w całej populacji badania, jak i w ograniczonej podgrupie wczesnego stadium choroby, co odpowiada wcześniejszym ustaleniom przytoczonym w MAA. Co więcej, jako że była to analiza bazująca na danych i obejmująca ograniczoną podgrupę uczestników badania 747-302 z PBC we wczesnym stadium, interpretacja zgłoszonych wyników jest utrudniona.

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, Stany Zjednoczone 2022.

Podmiot odpowiedzialny w czasie procedury zaproponował wprowadzenie dodatkowej reguły trwałego przerywania leczenia produktem Ocaliva, jeśli po 12 miesiącach terapii nie wykazano by spadku stężenia ALP do zdefiniowanej wartości. Reguła ta nie została zaakceptowana, ponieważ CHMP stwierdził, że zgodnie z dostępnymi danymi ALP nie jest zwalidowanym biomarkerem skuteczności w zakresie wyników klinicznych związanych ze stosowaniem produktu Ocaliva. Ogólnie rzecz biorąc, zgodnie z powyższym CHMP nie zaakceptował ograniczenia do omówionej populacji pacjentów i wprowadzenia reguł wstrzymywania terapii na podstawie stężeń bilirubiny lub ALP jako pozwalających utrzymać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka. Co najważniejsze — jak wspomniano powyżej — w badaniu 747-302 nie wykazano skuteczności terapii produktem OCA w zakresie istotnych wyników klinicznych i w szerokiej grupie pacjentów z PBC.

Ponadto proponowane ograniczone wskazanie zostało uznane za nieakceptowalne z następujących powodów:

- 1) w podgrupie pacjentów we wczesnym stadium choroby nie wykazano żadnych oczywistych korzyści klinicznych;
- 2) w tej podpopulacji wyraźnie występowały zagrożenia związane z bezpieczeństwem;
- 3) włączenie terapii produktem Ocaliva u tych pacjentów oznaczałoby ekspozycję tej „mniej narażonej” podgrupy na znany profil bezpieczeństwa produktu Ocaliva przez dłuższy czas, ale przy niepewnej skuteczności. Obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Ocaliva zostały również potwierdzone przez ekspertów z AHEG, którzy obawiali się braku odpowiednich danych pozwalających na określenie populacji pacjentów, w której tolerancja produktu Ocaliva mogłaby być lepsza.

Eksperci uznali też, że RWE nie dają wystarczającej pewności co do akceptowalnego profilu bezpieczeństwa ze względu na znane niedociągnięcia danych rzeczywistych, takie jak błąd doboru czy błąd wybiórczego raportowania.

Co więcej, biorąc pod uwagę długi naturalny przebieg choroby, wymagający długotrwałego leczenia, brak odpowiednich dowodów na poparcie korzyści klinicznych ze stosowania produktu Ocaliva i występowanie niemożliwych do pominięcia zagrożeń dla bezpieczeństwa, ekspozycja pacjentów z PBC we wczesnym stadium jest rozwiązaniem nie do przyjęcia.

Podsumowując, w kontekście zakończonego niepowodzeniem badania potwierdzającego 747-302 ogół danych z badań klinicznych i danych rzeczywistych nie potwierdza korzyści klinicznych ze stosowania produktu Ocaliva w jego zarejestrowanym wskazaniu ani w proponowanej populacji docelowej ograniczonej do podgrupy pacjentów bez przesłanek klinicznych nadciśnienia wrotnego lub z niższym stężeniem bilirubiny bądź ograniczonym spadkiem stężenia ALP po 12 miesiącach leczenia. W związku z tym, uwzględniając ogół dostępnych danych, w tym dane z badań klinicznych i dane rzeczywiste, a także opinie wyrażone przez przedstawicieli pacjentów i grupę niezależnych ekspertów podczas posiedzenia ad hoc oraz pisemne wystąpienia stron trzecich, CHMP uznał, że nie można określić skuteczności produktu Ocaliva, więc jego stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

O ile z informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wynika, że w przyszłości może być prowadzone badanie wykorzystujące model emulacyjny badania docelowego (ang. *target trial emulation framework*), mające na celu dostarczenie dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu Ocaliva, o tyle nie wpływa to na wnioski wyciągnięte z obecnie dostępnych danych.

W celu zapewnienia ciągłości dostaw produktu Ocaliva pacjentom, którzy są obecnie leczeni i którzy w opinii lekarza prowadzącego zdają się odnosić korzyści z terapii kwasem obetycholowym, podmiot odpowiedzialny zaproponował tymczasowe utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z wprowadzeniem zmian do druków informacyjnych ze wskazaniem, że leczenie pozostanie dostępne dla tej grupy pacjentów. Nie jest to jednak możliwe w świetle jednoznacznego wniosku, że stosunek

korzyści do ryzyka jest negatywny. CHMP zwrócił uwagę, że w przypadku cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w prawodawstwie Unii Europejskiej występują szczegółowe przepisy (art. 117 ust. 3 dyrektywy 2011/83/WE) dotyczące możliwości kontynuowania dostaw po cofnięciu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeśli właściwe organy krajowe uznają to za stosowne.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Ocaliva procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- CHMP dokonał przeglądu wyników badania 747-302 (COBALT), będącego szczególnym zobowiązaniem (SOB 1) nałożonym zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, przeprowadzonego w celu potwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w związku z udzieleniem warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ocaliva.
- CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane, w tym odpowiedzi przekazane przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas ustnego wyjaśnienia, opinie przedstawicieli pacjentów, a także opinie wyrażone przez grupę niezależnych ekspertów na posiedzeniu ad hoc oraz pisemne wystąpienia osób trzecich.
- CHMP zauważył, że w badaniu 747-302 niezależnie od stadium choroby nie zaobserwowano korzyści klinicznych z leczenia produktem Ocaliva.
- CHMP uznał, że w kontekście zakończonego niepowodzeniem badania potwierdzającego 747-302 ogół danych z randomizowanych badań klinicznych i danych rzeczywistych nie potwierdza korzyści klinicznych ze stosowania produktu Ocaliva w jego zarejestrowanym wskazaniu ani w proponowanej populacji docelowej ograniczonej do podgrupy pacjentów bez przesłanek klinicznych nadciśnienia wrotnego lub z niższym stężeniem bilirubiny bądź ograniczonym spadkiem stężenia ALP po 12 miesiącach leczenia.
- W rezultacie Komitet stwierdził, że skuteczność produktu Ocaliva nie została ustalona, a zatem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Ocaliva jest negatywny.

W związku z tym CHMP jest zdania, że pozwolenie(-a) na dopuszczenie do obrotu produktu Ocaliva powinno(-y) zostać cofnięte.