

Medicamento já não autorizado

Anexo
Conclusões científicas

Conclusões científicas

À data da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de Ocaliva (OCA), subsistiam incertezas quanto à medida em que as alterações observadas nos parâmetros laboratoriais (níveis de fosfatase alcalina [ALP] e bilirrubina [BR]) estavam correlacionadas com os resultados clínicos. Foi imposta a realização do estudo 747-302 (também designado COBALT) para atenuar esta incerteza.

Em outubro de 2023, o CHMP considerou que o estudo 747-302 não conseguiu demonstrar o benefício clínico de Ocaliva em todo o espectro de doentes com colangite biliar primária (CBP). Neste contexto, o CHMP considerou ainda que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM, incluindo a restrição da indicação ao doente com doença menos grave, foram consideradas insuficientes no contexto da transição para uma AIM completa na altura. O CHMP considerou que estes resultados, que mostram uma potencial falta de eficácia e um agravamento do perfil de segurança, suscitaram sérias preocupações quanto à questão de saber se o benefício de Ocaliva ainda era superior aos seus riscos na sua indicação autorizada.

Em 12 de outubro de 2023, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a autorização de introdução no mercado de Ocaliva deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo geral da avaliação científica

A realização e a apresentação dos resultados do estudo 747-302 foram impostas como uma obrigação específica (SOB) no momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional (SOB 1) com o objetivo de confirmar uma relação benefício-risco favorável para a Autorização de Introdução no Mercado condicional para Ocaliva.

O estudo 747-302, com 67 % dos acontecimentos previstos (uma porção não negligenciável), não revelou diferenças entre os tratamentos para o parâmetro composto primário de morte, transplantação de fígado ou descompensação hepática para a população com intenção de tratamento: Taxa de risco (HR) 1,01 (IC de 95 %: 0,68, 1,51), Valor p: 0,954. Nos doentes descompensados (atualmente excluídos da indicação autorizada), foi observado um desequilíbrio numérico a favor do placebo (HR 1,22; [IC de 95 %: 0,65, 2,28]), embora não estatisticamente significativo. No subgrupo de doentes com CBP compensados, que se enquadram na indicação atualmente autorizada, os resultados foram praticamente idênticos em ambos os braços de tratamento (21,3 % vs. 21,7 % OCA e placebo, respetivamente, HR 0,98 [IC de 95 %: 0,58, 1,64]). Assim, o estudo não conseguiu demonstrar a eficácia do tratamento com OCA em resultados clínicos relevantes e em todo o espectro de gravidade dos doentes com CBP.

O titular da AIM alega que, devido à cessação prematura do estudo, a saber devido a «questões de viabilidade», o estudo não foi eficaz para detetar o efeito do tratamento proposto. No entanto, na opinião do CHMP, é altamente improvável que a ausência de efeito observada com quase 70 % do número previsto de acontecimentos pudesse ter sido revertida se o estudo não tivesse sido terminado prematuramente, uma vez que, pelo menos, seria de esperar uma tendência consistente nos principais critérios de avaliação clínicos (mesmo que não fosse estatisticamente significativa) em caso de um benefício clínico real. Contudo, não foi observada nenhuma tendência.

As análises dos critérios de avaliação secundários mostram que apenas um total de 21 (6,3 %) doentes incluídos no estudo 747-302 cumpriam o critério de avaliação primário, tal como definido no estudo principal inicial 747-301 de fase 3, de ALP $<1,67 \times \text{LSN}$ e de diminuição da bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ e ALP ≥ 15 % relativamente ao valor basal. Note-se que a taxa de respondedores (proporção de doentes que atingiram o critério de avaliação primário) foi substancialmente inferior em comparação com a anteriormente notificada, sendo este o caso em ambos os braços de tratamento, com uma redução de cerca de 70 % em cada braço em comparação com o respetivo braço do estudo anterior

(OCA 10,1 % vs. 2,4 % placebo no estudo 747-302 em comparação com OCA 34,0 % vs. 7 % placebo no estudo 747-301). Não foram notificadas diferenças estatisticamente significativas, adicionando ainda mais incertezas à eficácia real de OCA no tratamento da CBP. Pode considerar-se que é improvável que indivíduos com valores mais elevados na fase inicial atinjam valores bioquímicos normais (ou quase normais) de ALP/BR e que são esperadas alterações absolutas semelhantes nos valores de ALP (e, por conseguinte, benefícios semelhantes do tratamento). No entanto, o significado real das reduções quantitativas observadas dos valores de ALP/BR com Ocaliva e alterações nos indicadores de fibrose permanece incerto na ausência de correlação com os resultados clínicos.

Foram considerados dados adicionais, incluindo de quatro estudos de evidência do mundo real e da extensão da segurança a longo prazo (LTSE) do ensaio principal de fase 3 que suportaram o pedido de Autorização de Introdução no Mercado (pedido de AIM) (estudo 747-301). Nesses estudos, foram observadas taxas de risco que favoreciam OCA, embora com amplos intervalos de confiança. No entanto, considera-se que a divergência entre os dados do mundo real e os resultados observados no ensaio controlado se deve à falta de comparação aleatória com um risco muito elevado de confusão residual no equilíbrio na fase inicial e durante o acompanhamento. Por conseguinte, globalmente, os resultados apresentados dos estudos/análises de controlo externo (CE) acima mencionados, com base em dados do mundo real, não são considerados provas suficientemente robustas para superar os resultados negativos de um ensaio controlado por placebo, aleatorizado e com dupla ocultação. Por conseguinte, estes outros estudos e a evidência do mundo real disponível são considerados apenas complementares e exploratórios, mas não suficientes para demonstrar a eficácia clínica de Ocaliva.

Resumindo, o tratamento com OCA demonstrou reduzir os níveis de ALP (e bilirrubina), embora este efeito seja de magnitude modesta e a sua relevância clínica continue por demonstrar, em particular considerando que o ensaio confirmatório não demonstrou a eficácia do tratamento com OCA em resultados clínicos.

Esta conclusão é partilhada pelo grupo de peritos *ad hoc* (GPAH) convocado durante o procedimento atual. Os peritos consideraram que a relevância clínica (em termos de melhoria histológica ou resultado clínico) das alterações bioquímicas induzidas por Ocaliva continuava por demonstrar e que, por conseguinte, serão necessários dados adicionais sobre os resultados clínicos para determinar o efeito clínico de Ocaliva e a sua correlação com as alterações bioquímicas.

Do ponto de vista da segurança, o estudo 747-302, à semelhança dos dados avaliados para o pedido de AIM e do perfil de segurança conhecido de Ocaliva, revelou elevadas taxas de incidência de todos os tipos de acontecimentos adversos emergentes do tratamento (AAET) de forma comparável, no tratamento com OCA e no braço do placebo. Os doentes tratados com OCA mostraram uma maior incidência de AAET, AAET graves, AAET conducentes à descontinuação e AAET que resultaram em morte, tanto na população de segurança geral como no subconjunto de doentes com doença hepática compensada. Além disso, continuam a ser motivo de preocupação as taxas mais elevadas observadas em doentes tratados com OCA para alguns acontecimentos adversos relevantes de especial interesse (AAREI), tais como acontecimentos cardiovasculares (incluindo acontecimentos cardíacos adversos maiores [ACAM] adjudicados), acontecimentos renais (incluindo lesão renal aguda [LRA]), lesão hepática induzida pelo medicamento (DILI) e acontecimentos de gastropatia hipertensiva portal, transplante hepático e acontecimentos de morte adjudicados, tanto na população de segurança global como para o subconjunto de doentes com doença compensada. As análises adicionais com base na idade (<65 e ≥65) indicaram um pior perfil de tolerabilidade e segurança no subconjunto da população idosa. Em consonância com constatações anteriores, foi demonstrado um efeito negativo no prurido, um dos principais sintomas da CBP. Foi o AAET mais frequentemente notificado, com uma incidência mais elevada no grupo de OCA (78,6 %) do que no grupo do placebo (51,2 %). Foram observados valores semelhantes no subconjunto compensado de doentes (79 % Ocaliva vs 51 % placebo).

Globalmente, os riscos identificados na população CBP para a qual Ocaliva é indicado foram

confirmados no subconjunto restrito com CBP na fase inicial ou assintomática. O perfil de segurança de Ocaliva só seria considerado aceitável face a um benefício clínico modificador da doença inequivocamente demonstrado. Uma vez que o estudo não foi bem-sucedido e que os dados de coortes do mundo real demonstraram um risco aumentado de acontecimentos adversos hepáticos em doentes tratados com Ocaliva com cirrose, hipertensão portal e bilirrubina elevada (De Vincentis, 2022¹), o titular da AIM propôs limitar os resultados do estudo a uma subpopulação restrita com CBP na fase inicial (ou seja, excluindo doentes com evidência clínica de hipertensão portal e interrompendo o tratamento caso a bilirrubina total subisse acima de 1,5 mg/d), para a qual alegou que a relação benefício-risco seria positiva. Em caso de aplicação desta regra de interrupção, os médicos responsáveis pelo tratamento seriam aconselhados, através do RCM, a investigar evidências clínicas de hipertensão portal e, sendo estas detetadas, a descontinuar permanentemente o tratamento.

Embora também nesta subpopulação tenha sido observada a redução conhecida de ALP e de outros biomarcadores, a análise de eficácia *post hoc* utilizando a população restrita acima não conseguiu confirmar uma diferença estatisticamente significativa em termos de morte, transplante hepático ou descompensação hepática em comparação com o grupo do placebo (HR=0,62, IC: 0,25, 1,55), que também foi apoiada pelos peritos da AHEG, que afirmaram que o ensaio de confirmação 747-302 não confirmou a eficácia de Ocaliva com base em medidas de resultados clínicos em nenhum subconjunto da população de doentes incluída.

Além disso, foram apresentados dados de segurança comparativos nos subgrupos restritos de doentes com CBP sem cirrose ou com cirrose compensada sem evidência clínica de hipertensão portal ou com um acontecimento de descompensação anterior para apoiar esta proposta. Embora o número de acontecimentos adversos tenha sido globalmente baixo nestes subconjuntos devido à reduzida dimensão da amostra (n = 68 OCA vs n = 61 placebo), foram observadas frequências mais elevadas dos acontecimentos em doentes tratados com OCA em comparação com o placebo, à semelhança do que foi observado na população correspondente à indicação atualmente autorizada. Além disso, foi confirmado um aumento dos acontecimentos cardiovasculares (incluindo ACAM), lesão hepática induzida pelo medicamento, acontecimentos renais e de morte por transplantação e fraca tolerabilidade ao tratamento, tanto na população total do estudo como no subgrupo restrito na fase inicial, refletindo resultados anteriores do pedido de AIM. Além disso, a interpretação dos resultados notificados é dificultada, dado que se tratou de uma análise baseada em dados que incluiu um subconjunto limitado de indivíduos com CBP na fase inicial do estudo 747-302.

O titular da AIM também propôs uma regra de interrupção alternativa durante o procedimento a ser adicionado para que Ocaliva fosse descontinuado permanentemente se, após 12 meses de tratamento, não se demonstrasse uma redução da ALP para níveis predefinidos. Esta regra de interrupção não foi aceite, uma vez que o CHMP considerou que, com base nos dados disponíveis, a ALP não é um biomarcador validado para a eficácia no resultado clínico de Ocaliva. Globalmente, com base no acima exposto, a restrição a esta população de doentes, juntamente com as regras de interrupção baseadas nos níveis de bilirrubina ou ALP, não foram aceites pelo CHMP para suportar uma relação risco-benefício positiva. Criticamente, conforme mencionado acima, o estudo 747-302 não conseguiu demonstrar nenhuma eficácia do tratamento com OCA em resultados clínicos relevantes e em todo o espectro de doentes com CBP.

Além disso, a indicação restrita proposta não foi considerada aceitável pelas seguintes razões:

1) não foi demonstrado nenhum benefício clínico claro no subgrupo de doentes na fase inicial da doença;

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, US 2022.

2) os riscos de segurança já eram evidentes nesta subpopulação;

3) o início do tratamento com Ocaliva nestes doentes traduzir-se-ia na exposição deste subgrupo «menos afetado» ao perfil de segurança conhecido de Ocaliva, por um período mais longo, mas com uma eficácia incerta. As preocupações relativas à segurança de Ocaliva foram também apoiadas pelos peritos do GPAH, que se mostraram preocupados com a ausência de dados adequados para definir uma população de doentes que provavelmente tolerará melhor Ocaliva.

Os peritos também consideraram que a evidência do mundo real não fornecia garantias suficientes de um perfil de segurança aceitável, tendo em conta as fragilidades conhecidas dos dados do mundo real, como a seleção e a comunicação de enviesamentos.

Além disso, face ao facto de normalmente a doença requerer tratamento prolongado, à falta de evidências adequadas que sustentem o benefício clínico de Ocaliva e aos riscos de segurança não negligenciáveis, a exposição de doentes com CBP na fase inicial não é aceitável.

Em conclusão, no contexto do estudo confirmatório falhado 747-302, a totalidade dos dados disponíveis de ensaios clínicos e dos dados do mundo real não confirma o benefício clínico de Ocaliva na sua indicação autorizada nem na população-alvo proposta restrita ao subgrupo de doentes sem evidência clínica de hipertensão portal ou com bilirrubina mais baixa ou redução limitada da ALP após 12 meses de tratamento. Consequentemente, tendo em consideração a totalidade dos dados disponíveis, incluindo ensaios clínicos e dados do mundo real, bem como as opiniões de representantes dos doentes e as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes numa reunião *ad hoc* e intervenções escritas recebidas de terceiros, o CHMP concluiu que a eficácia de Ocaliva não está estabelecida e, por conseguinte, que a relação benefício-risco de Ocaliva é negativa.

Embora se entenda pelo titular da AIM que poderá vir a ser realizado, no futuro, um estudo que utilize um quadro de emulação do ensaio-alvo com o objetivo de fornecer dados adicionais sobre a eficácia e a segurança de Ocaliva, tal não tem qualquer influência na conclusão baseada nos dados atualmente disponíveis.

Para assegurar o fornecimento continuado de Ocaliva a doentes atualmente em tratamento e que parecem, na opinião do médico assistente, estar a beneficiar do tratamento com ácido obeticólico, o titular da AIM propôs que a Autorização de Introdução no Mercado fosse mantida temporariamente com alterações na informação do medicamento que refletissem que o tratamento ficaria reservado para esse grupo de doentes. No entanto, isto não é uma opção, tendo em conta a conclusão clara de que a relação benefício-risco é negativa. O CHMP observou que, nos casos em que a autorização de introdução no mercado de um medicamento tenha sido revogada, existem disposições *lex specialis* na legislação da União Europeia (artigo 117.º, n.º 3, da Diretiva 2011/83/CE) relativas à possibilidade de permitir a continuação do fornecimento após a revogação da autorização de introdução no mercado, caso tal seja considerado adequado pelas autoridades nacionais competentes.

Parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP considerou o procedimento previsto no artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para Ocaliva.
- O CHMP reviu os resultados do estudo 747-302 (COBALT), uma obrigação específica (SOB # 1) nos termos do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, realizado com o objetivo de confirmar uma relação benefício-risco favorável para a autorização condicional de introdução no mercado de Ocaliva.

- O CHMP também teve em consideração todos os dados disponíveis, incluindo as respostas apresentadas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) por escrito e durante uma explicação oral, as opiniões de representantes dos doentes, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes numa reunião *ad hoc* e as intervenções escritas recebidas de terceiros.
- O CHMP verificou que, no estudo 747-302, não foi observado nenhum benefício clínico do tratamento com Ocaliva, independentemente do estágio da doença.
- O CHMP considerou que, no contexto do estudo confirmatório falhado 747-302, a totalidade dos dados disponíveis de ensaios clínicos aleatorizados e dos dados do mundo real não confirma o benefício clínico de Ocaliva na sua indicação autorizada nem na população-alvo proposta restrita ao subgrupo de doentes sem evidência clínica de hipertensão no portal ou com bilirrubina mais baixa ou redução limitada da ALP após 12 meses de tratamento.
- Consequentemente, o Comité concluiu que a eficácia de Ocaliva não está estabelecida e, por conseguinte, a relação benefício-risco de Ocaliva não é favorável.

Por conseguinte, o CHMP considera que a(s) autorização(ões) de introdução no mercado para Ocaliva deve(m) ser revogada(s).