

Anexă
Concluzii științifice

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Concluzii științifice

La momentul acordării autorizației de punere pe piață (APP) pentru Ocaliva (OCA), persistau incertitudini cu privire la măsura în care modificările observate ale parametrilor de laborator [nivelurile fosfatazei alcaline (ALP) și ale bilirubinei (BR)] se corelează cu rezultatele clinice. Pentru a atenua această incertitudine, s-a impus efectuarea studiului 747-302 (și COBALT).

În octombrie 2023, CHMP a considerat că studiul 747-302 nu a reușit să demonstreze beneficiile clinice ale Ocaliva la nivelul întregului spectru de pacienți cu colangită biliară primară (CBP). În acest context, CHMP a considerat, de asemenea, că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de DAPP, inclusiv restricționarea indicației la pacientul cu boală mai puțin severă, au fost considerate insuficiente în cadrul unei variații pentru trecerea la o autorizație de punere pe piață completă la momentul respectiv. CHMP a considerat că aceste rezultate care indică o potențială lipsă de eficacitate și înrăutățesc profilul de siguranță au generat motive serioase de îngrijorare cu privire la măsura în care beneficiile Ocaliva sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate cu indicația autorizată.

La 12 octombrie 2023, conform articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, variația, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Ocaliva.

Rezumat general al evaluării științifice

Efectuarea și prezentarea rezultatelor studiului 747-302 au fost impuse ca obligație specifică (SOB) la momentul acordării autorizației de punere pe piață condiționate (SOB 1), cu scopul de a confirma un raport beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de punere pe piață condiționată pentru Ocaliva.

Studiul 747-302, cu 67 % din evenimentele planificate (proporție care nu este neglijabilă), nu a demonstrat nicio diferență între tratamentele pentru criteriul principal compus din deces, transplant hepatic sau decompensare hepatică pentru populația cu intenție de tratament (ITT): Rata de risc (RR) 1,01 (95%II: 0,68, 1,51), valoarea p: 0,954. În cazul pacienților decompensați (în prezent excluși din indicația autorizată) s-a observat un dezechilibru numeric în favoarea placebo (RR 1,22; [II 95 %: 0,65, 2,28]), deși nesemnificativ statistic. În subgrupa de pacienți cu BPC compensată, care se încadrează în indicația autorizată în prezent, rezultatele au fost aproape identice în ambele brațe de tratament (21,3 % față de 21,7 % OCA și, respectiv, placebo, RR 0,98 [II 95 %: 0,58, 1,64]). Studiul nu a reușit deci să demonstreze nicio eficacitate a tratamentului OCA în rezultatele clinice relevante și pe spectrul de severitate al pacienților cu BPC.

DAPP susține că, din cauza încetării premature a studiului, și anume din cauza „problemelor de fezabilitate”, studiul a fost insuficient alimentat ca să detecteze efectul propus al tratamentului. În opinia CHMP, este însă foarte puțin probabil ca lipsa de efect observată la aproape 70 % din numărul planificat de evenimente să fi putut fi inversată dacă studiul nu s-ar fi încheiat prematur, deoarece cel puțin o tendință constantă a principalelor efecte clinice (chiar dacă nu este semnificativă statistic) ar fi fost așteptată în cazul unui beneficiu clinic real, dar nu s-a observat nicio tendință.

Analizele criteriului secundar de evaluare arată că doar un total de 21 de pacienți (6,3 %) înrolați în studiul 747-302 au atins criteriul final principal de evaluare, așa cum a fost definit în studiul pivot inițial de fază 3, 747-301, al unui studiu clinic de fază – al unui ALP la 1,67x LSVN și bilirubina totală $\leq$ LSVN și scăderea valorii ALP față de valoarea inițială de ≥ 15 %. S-a remarcat că rata de răspuns la tratament (proporția de pacienți care îndeplinesc criteriul final principal de evaluare) a fost semnificativ mai mică față de cea raportată anterior, iar acest lucru a fost valabil în ambele brațe de tratament, cu o reducere de aproximativ 70 % în fiecare grup de tratament față de grupul corespunzător din studiul anterior (OCA 10,1 % față de 2,4 % placebo în studiul 747-302, comparativ cu OCA 34,0 % față de 7 % placebo în studiul 747-301). Nu s-au raportat diferențe semnificative statistic, ceea ce adaugă încă incertitudini suplimentare la eficacitatea reală a OCA în tratamentul BPC. Se poate considera că

este puțin probabil ca subiecții cu valori mai mari la momentul inițial să atingă valorile ALP/BR biochimice normale (sau aproape normale) și că sunt așteptate modificări absolute similare ale valorilor ALP (și deci beneficii similare în urma tratamentului); cu toate acestea, semnificația efectivă a reducerilor cantitative observate ale valorilor ALP/BR asociate cu Ocaliva și modificările indicatorilor fibrozei rămân incerte în lipsa corelării cu rezultatele clinice.

Au fost luate în considerare date suplimentare, și anume din patru studii bazate pe dovezi din lumea reală și din extinderea siguranței pe termen lung (TSE) a studiului pivot de fază 3 care a sprijinit cererea de autorizare de punere pe piață (studiul 747-301). În aceste studii s-au observat rate de pericol în favoarea OCA, deși la intervale mari de încredere. Se consideră însă că divergența dintre datele reale și rezultatele observate în studiul controlat se datorează lipsei unei comparații aleatorii cu un risc foarte mare de confuzie reziduală în balanța de referință și în cursul monitorizării. Prin urmare, în general, rezultatele prezentate din studiile/analizele de control extern (CE) menționate mai sus, bazate pe date reale – mondiale, nu sunt considerate dovezi solide suficiente pentru a depăși rezultatele negative ale unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Prin urmare, aceste alte studii și dovezile reale disponibile sunt considerate doar complementare și exploratorii, dar nu suficiente pentru a demonstra eficacitatea clinică a Ocaliva.

Pe scurt, tratamentul OCA a demonstrat că reduce nivelurile ALP (și bilirubinei), deși acest efect are o amploare modestă și rămâne de demonstrat relevanța clinică a acestuia, în special având în vedere că studiul de confirmare nu a reușit să demonstreze eficacitatea tratamentului OCA în rezultatele clinice. Această concluzie este împărtășită de AHEG convocat în procedura actuală. Experții au considerat că relevanța clinică (în ceea ce privește îmbunătățirea histologică sau rezultatul clinic) a modificărilor biochimice induse de Ocaliva rămâne de demonstrat și, prin urmare, că vor fi necesare date suplimentare cu privire la rezultatele clinice pentru a stabili efectul clinic al Ocaliva și corelația sa cu modificările biochimice.

Din punctul de vedere al siguranței, studiul 747-302, în mod similar cu datele evaluate pentru cererea de APP și profilul de siguranță cunoscut al Ocaliva, a arătat rate mari de incidență a tuturor tipurilor de evenimente adverse emergente (TEAE), în tratamentul OCA și în brațul placebo. Pacienții tratați cu OCA au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor adverse grave, EAAT severe, EAAT care au dus la oprirea tratamentului, și EAAT ducând la deces, atât în populația generală de siguranță, cât și în subgrupul de pacienți cu boală hepatică compensată. În plus, ratele mai mari observate la pacienții tratați cu OCA pentru unele evenimente adverse relevante de interes special (AESI), de exemplu evenimente cardiovasculare [inclusiv evenimente cardiace adverse majore adjudecate (MACE)], evenimente renale [inclusiv leziuni renale acute (AKI)], leziuni hepatice induse de medicament (DILI) și evenimente de gastropatie portală hipertensivă, transplant de ficat și evenimente de moarte adjudecate, atât la populația de siguranță generală, cât și pentru subgrupa de pacienți cu boală compensată, rămân un motiv de îngrijorare. Analizele suplimentare bazate pe vârstă (<65 și ≥65) au indicat o tolerabilitate și un profil de siguranță mai mici la subgrupa de populație vârstnică. În concordanță cu constatările anterioare, s-a demonstrat un efect negativ asupra pruritului, un simptom cheie al BPC. Acesta a fost cel mai frecvent raportat TEAE, cu incidență mai mare în grupul OCA (78,6 %) decât în grupul placebo (51,2 %). Cifre similare s-au observat pentru subsetul compensat de pacienți (79 % Ocaliva față de 51 % placebo).

În general, riscurile identificate la populația cu BPC, pentru care este indicat Ocaliva, au fost confirmate în subsetul restricționat de BPC asimptomatic sau în stadiu incipient. Profilul de siguranță al Ocaliva ar fi considerat acceptabil numai în fața unui beneficiu clinic de modificare a bolii, demonstrat în mod clar. Întrucât studiul a eșuat, iar datele din cohortele reale au arătat un risc crescut de evenimente adverse hepatice la pacienții cu ciroză tratați cu Ocaliva, hipertensiune portală și bilirubină

crescută (De Vincentis, 2022¹), DAPP a propus limitarea rezultatelor studiului la o subpopulație restricționată la BPC în stadiu incipient (adică excluzând pacienții cu dovezi clinice de hipertensiune portală și întreruperea tratamentului dacă bilirubina totală crește peste 1,5 mg/d) în care susțin că raportul beneficiu-risc ar fi pozitiv. În cazul în care s-ar respecta această regulă de oprire, medicilor curanți li s-ar fi recomandat prin RCP să facă investigații pentru dovezi clinice de hipertensiune portală și, dacă o depistează, să oprească tratamentul definitiv.

Deși și în această subpopulație s-a observat reducerea cunoscută a ALP și a altor biomarkeri, analiza post-hoc a eficacității utilizând populația restricționată menționată mai sus nu a putut confirma o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește decesul, transplantul de ficat sau decompensarea hepatică față de grupul placebo (RR = 0,62, IÎ: 0,25, 1,55), care a fost susținut și de experții AHEG, care au declarat că studiul de confirmare 747-302 nu a confirmat eficacitatea Ocaliva pe baza măsurilor privind rezultatele clinice, la nicio subgrupă a populației de pacienți incluși.

De asemenea, au fost prezentate date comparative privind siguranța la subșeturile restricționate de pacienți cu BPC fără ciroză sau cu ciroză compensată, fără dovezi clinice de hipertensiune portală sau de un eveniment de decompensare prealabilă, în susținerea acestei propuneri. Deși în aceste subșeturi, numărul total de evenimente adverse a fost mic din cauza mărimii reduse a eșantionului (n = 68 OCA față de n = 61 placebo), la pacienții tratați cu OCA s-au observat frecvențe mai mari ale evenimentelor față de placebo, similar cu ceea ce s-a observat la populația care corespunde indicației autorizate în prezent. În plus, s-a confirmat o creștere a numărului de evenimente CV (inclusiv MACE), DILI hepatic, evenimente renale, de deces prin transplant și de toleranță scăzută la tratament, atât în populația totală a studiului, cât și în subșetul restrâns aflat în stadiu incipient, reflectând constatările anterioare din cererea de APP. În plus, întrucât aceasta a fost o analiză bazată pe date care a cuprins un subset limitat de subiecți cu BPC în stadiu incipient din studiul 747-302, interpretarea rezultatelor raportate este îngreunată.

În cursul procedurii, DAPP a mai propus adăugarea altei reguli, de oprire definitivă a Ocaliva dacă, după 12 luni de tratament, nu se demonstrează reducerea ALP la niveluri predefinite. Această regulă de oprire nu a fost acceptată, deoarece CHMP a considerat că, pe baza datelor disponibile, ALP nu este un biomarker validat pentru eficacitate pe baza rezultatului clinic pentru Ocaliva. În general, pe baza celor de mai sus, restricționarea acestei populații de pacienți, împreună cu regulile de oprire bazate pe concentrațiile de bilirubină sau ALP nu au fost acceptate de CHMP pentru a susține un raport beneficiu-risc pozitiv. În mod critic, după cum s-a menționat mai sus, studiul 747-302 nu a reușit să demonstreze nicio eficacitate a tratamentului OCA în rezultatele clinice relevante și la nivelul întregului spectru de pacienți cu BPC.

În plus, indicația restricționată propusă nu a fost considerată acceptabilă din următoarele motive:

- 1) nu s-a demonstrat niciun beneficiu clinic clar la subgrupa de pacienți în stadiu incipient al bolii;
- 2) riscurile pentru siguranță au fost deja evidente la această subpopulație;
- 3) începerea tratamentului cu Ocaliva la acești pacienți s-ar traduce prin expunerea acestui subgrup „mai puțin afectat” la profilul de siguranță cunoscut al Ocaliva, pe o perioadă mai lungă, dar cu eficacitate incertă. Motivele de îngrijorare privind siguranța Ocaliva au fost, de asemenea, aprobate de experții AHEG care erau îngrijorați de lipsa datelor adecvate pentru a defini o populație de pacienți care, probabil, ar tolera mai bine Ocaliva.

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.

De asemenea, experții au considerat că RWE nu oferă o asigurare suficientă cu privire la un profil de siguranță acceptabil, având în vedere deficiențele cunoscute ale datelor din lumea reală, de exemplu erorile de selecție și de raportare.

În plus, având în vedere istoricul natural îndelungat al bolii care necesită tratament pe termen lung, lipsa de dovezi adecvate care să susțină beneficiul clinic al Ocaliva și riscurile de siguranță care nu pot fi neglijate, expunerea pacienților cu BPC în stadiu incipient nu este acceptabilă.

În concluzie, în contextul nevalidării studiului de confirmare 747-302, totalitatea datelor disponibile din studiile clinice și din datele în condiții reale nu confirmă beneficiul clinic al Ocaliva în indicația autorizată, nici la populația țintă propusă limitată la subgrupul de pacienți fără dovezi clinice de hipertensiune portală sau cu bilirubină mai mică sau reducerea limitată a ALP după 12 luni de tratament. În consecință, având în vedere totalitatea datelor disponibile, inclusiv studiile clinice și datele în condiții reale, precum și opiniile reprezentanților pacienților și opiniile exprimate de un grup de experți independenți la o reuniune ad-hoc și intervențiile scrise primite de la terți, CHMP a concluzionat că eficacitatea Ocaliva nu este stabilită și, prin urmare, că raportul beneficiu-risc pentru Ocaliva este negativ.

Deși DAPP a înțeles că în viitor se poate realiza un studiu care utilizează un cadru de emulare a studiului țintă menit să furnizeze date suplimentare privind eficacitatea și siguranța Ocaliva, acest lucru nu are nicio influență asupra concluziei bazate pe datele disponibile în prezent.

Pentru a asigura aprovizionarea continuă cu Ocaliva a pacienților care se află în prezent în tratament și care, în opinia medicului curant, par să beneficieze de tratamentul cu acid obeticolic, DAPP a propus ca autorizația de punere pe piață să fie menținută temporar, cu modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru a reflecta că tratamentul va fi rezervat pentru această grupă de pacienți. Aceasta nu este însă o opțiune având în vedere concluzia clară potrivit căreia raportul beneficiu-risc este negativ. CHMP a remarcat că, în cazul în care autorizația de punere pe piață a unui medicament a fost revocată, există dispoziții *lex specialis* în legislația Uniunii Europene [articolul 117 alineatul (3) din Directiva 2011/83/CE] privind posibilitatea de a permite furnizarea continuă după revocarea autorizației de punere pe piață, dacă se consideră adecvat de către autoritățile naționale competente.

Avizul CHMP

Întrucât:

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Ocaliva.
- CHMP a evaluat rezultatele studiului 747-302 (COBALT), o obligație specifică (SOB # 1) în temeiul articolului 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, efectuat cu scopul de a confirma un raport beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de introducere pe piață condiționată pentru Ocaliva.
- De asemenea, CHMP a luat în considerare toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) în scris și în cursul unei explicații orale, opiniile reprezentanților pacienților, precum și opiniile exprimate de un grup de experți independenți la o reuniune ad-hoc și prin intervențiile scrise primite de la terți.
- CHMP a remarcat că în studiul 747-302 nu s-a observat niciun beneficiu clinic în urma tratamentului cu Ocaliva, indiferent de stadiul bolii.

- CHMP a considerat că, în contextul studiului de confirmare eşuat, 747-302, totalitatea datelor disponibile din studiile clinice randomizate şi datele din lumea reală nu confirmă beneficiul clinic al Ocaliva în indicaţia autorizată şi nici în populaţia ţintă propusă, limitată la subgrupa de pacienţi fără dovezi clinice privind hipertensiunea portală sau cu bilirubină mai mică sau cu o reducere limitată a ALP după 12 luni de tratament.
- În consecinţă, comitetul a concluzionat că eficacitatea Ocaliva nu este stabilită şi, prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru Ocaliva nu este favorabil.

Prin urmare, CHMP consideră că autorizaţia (autorizaţiile) de punere pe piaţă pentru Ocaliva trebuie revocată (revocate).

Produsul medicinal nu mai este autorizat