

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha
Vedecké závery

Vedecké závery

V čase povolenia na uvedenie na trh pre liek Ocaliva (OCA) pretrvávala neistota, pokiaľ ide o to, do akej miery pozorované zmeny laboratórnych parametrov (úrovne alkalického fosfatázy (ALP) a bilirubínu (BR)) korelujú s klinickými výsledkami. Na zmiernenie tejto neistoty bolo nariadené vykonanie štúdie 747-302 (tiež COBALT).

Výbor CHMP v októbri 2023 usúdil, že štúdia 747-302 nepreukázala klinický prínos lieku Ocaliva v celom spektre pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou (PBC). V tejto súvislosti výbor CHMP ďalej usúdil, že opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vrátane obmedzenia indikácie na pacienta s menej závažným ochorením, sa v rámci zmeny na prechod na úplné povolenie na uvedenie lieku na trh v tom čase považovali za nedostatočné. Výbor CHMP usúdil, že tieto výsledky, ktoré vykazujú potenciálnu nedostatočnú účinnosť a zhoršujúci sa bezpečnostný profil, vyvolávajú závažné výhrady, pokiaľ ide o to, či prínos lieku Ocaliva naďalej prevyšuje jeho riziká v schválenej indikácii.

Európska komisia 12. októbra 2023 podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 požiadala agentúru o stanovisko k tomu, či by sa povolenie na uvedenie lieku Ocaliva na trh malo zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Vykonanie a predloženie výsledkov štúdie 747-302 boli uložené ako osobitná povinnosť (SOB) v čase vydania podmieneného povolenia na uvedenie na trh (SOB 1) s cieľom potvrdiť priaznivý pomer prínosu a rizika pre podmienené povolenie na uvedenie na trh pre liek Ocaliva.

V štúdiu 747-302 so 67 % plánovaných udalostí (nezanedbateľná časť) sa nepreukázali žiadne rozdiely medzi liečbami z hľadiska primárneho zloženého koncového ukazovateľa smrti, transplantácie pečene alebo dekompenzácie pečene pre populáciu so zamýšľanou liečbou (ITT): Pomer rizík (HR) 1,01 (95 % CI: 0,68; 1,51), p-hodnota: 0,954. V prípade pacientov s dekompenzovanou poruchou (v súčasnosti vylúčených zo schválenej indikácie) sa pozorovala numerická nerovnováha v prospech placeba (HR 1,22; [95 % IS: 0,65; 2,28]), aj keď nebola štatisticky významná. V podskupine pacientov s kompenzovaným PBC, ktorá patrí do indikácie schválenej v súčasnosti, boli výsledky v oboch skupinách liečby takmer rovnaké (21,3 % oproti 21,7 % OCA a placebo v uvedenom poradí, HR 0,98 [95 % IS: 0,58; 1,64]). Štúdia teda nepreukázala žiadnu účinnosť liečby OCA na príslušných klinických výsledkoch a v celom spektre závažnosti pacientov s PBC.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdí, že v dôsledku predčasného ukončenia štúdie, konkrétne z dôvodu „problémov s uskutočniteľnosťou“, nebola štúdia dostatočne schopná zistiť navrhovaný účinok liečby. Podľa názoru výboru CHMP je však veľmi nepravdepodobné, že by sa pozorovaný nedostatok účinku s takmer 70 % plánovaného počtu udalostí mohol zvrátiť, ak by štúdia nebola predčasne ukončená, keďže v prípade skutočného klinického prínosu by sa očakával aspoň konzistentný trend v hlavných klinických koncových ukazovateľoch (aj keď nie štatisticky významný), ale žiadny trend nebol pozorovaný.

Analýzy sekundárneho parametra dokazujú, že len celkovo 21 (6,3 %) pacientov zaradených do štúdie 747-302 splnilo primárny parameter vymedzený v počiatočnej pivotnej štúdiu fázy 3 štúdie 747-301 $ALP < 1,67 \times ULN$ a celkový bilirubín $\leq ULN$ a ALP klesol oproti východiskovej hodnote o ≥ 15 %. Je potrebné poznamenať, že podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu (pomer pacientov spĺňajúcich primárny parameter) bol podstatne nižší v porovnaní s predtým hláseným počtom pacientov, čo bol prípad oboch liečebných skupín, pričom v každej skupine došlo k zníženiu približne o 70 % v porovnaní s príslušnou skupinou predchádzajúcej štúdie (OCA 10,1 % oproti 2,4 % pri použití placeba v štúdiu 747-302 v porovnaní s OCA 34,0 % v porovnaní so 7 % pri placebe v štúdiu 747-301). Neboli hlásené žiadne štatisticky významné rozdiely, čo viedlo k ďalším nejasnostiam v súvislosti so skutočnou

účinnosťou OCA pri liečbe PBC. Možno sa domnievať, že subjekty s vyššími hodnotami na východiskovej úrovni pravdepodobne nedosiahnu normálne (alebo takmer normálne) biochemické hodnoty ALP/BR a že sa očakávajú podobné absolútne zmeny hodnôt ALP (a teda podobné prínosy liečby), ale skutočný význam pozorovaných kvantitatívnych znížení hodnôt ALP/BR pri lieku Ocaliva a zmeny ukazovateľov fibrózy zostávajú neisté vzhľadom na absenciu korelácie s klinickými výsledkami.

Vzali sa na vedomie ďalšie údaje vrátane údajov zo štyroch štúdií reálnych dôkazov a z dlhodobého rozšírenia bezpečnosti (LTSE) hlavného skúšania fázy 3, ktoré podporilo žiadosť o povolenie na uvedenie na trh (MAA) (štúdia 747–301). V týchto štúdiách sa pozorovali miery rizika, ktoré zvýhodňujú OCA, hoci s veľkými intervalmi spoľahlivosti. Odlišnosť reálnych údajov z výsledkov pozorovaných v kontrolovanej štúdii sa však považuje za dôsledok chýbajúceho randomizovaného porovnania s veľmi vysokým rizikom zvyškovej rovnováhy vo východiskovom bode a počas následného sledovania. Výsledky predložené na základe uvedených štúdií/analýz externej kontroly (EC), ktoré sú založené na údajoch z reálneho sveta, sa preto celkovo nepovažujú za presvedčivé dôkazy dostatočné na prekonanie negatívnych výsledkov dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie. Tieto ďalšie štúdie a dostupné dôkazy z reálneho sveta (RWE) sa preto považujú len za doplnkové a prieskumné, ale nie za dostatočné na preukázanie klinickej účinnosti lieku Ocaliva.

Na základe zhrnutia sa preukázalo, že liečba OCA znižuje hladiny ALP (a bilirubínu), hoci tento účinok je mierny a jeho klinická relevantnosť sa ešte musí preukázať, najmä vzhľadom na to, že potvrdzujúcou štúdiou sa nepreukázala účinnosť liečby OCA v klinických výsledkoch.

S týmto záverom súhlasí skupina odborníkov ad hoc zvolaná počas aktuálneho postupu. Odborníci usúdili, že sa stále musí preukázať klinický význam (z hľadiska histologického zlepšenia alebo klinického výsledku) biochemických zmien vyvolaných liekom Ocaliva, a preto budú na stanovenie klinického účinku lieku Ocaliva a jeho korelácie s biochemickými zmenami potrebné ďalšie údaje o klinických výsledkoch.

Z hľadiska bezpečnosti sa v štúdii 747-302, podobne ako v prípade posudzovaných údajov týkajúcich sa žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a známeho bezpečnostného profilu lieku Ocaliva, preukázala vysoká miera výskytu všetkých typov nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli počas liečby (TEAE), porovnateľne v rámci liečby OCA a v skupine s placebom. Pacienti liečení OCA vykazovali vyšší výskyt TEAE, závažných TEAE, TEAE vedúcich k prerušeniu liečby a TEAE vedúcich k smrti, a to v celkovej populácii týkajúcej sa bezpečnosti, ako aj v podskupine pacientov s kompenzovaným ochorením pečene. Okrem toho naďalej vyvolávajú obavy vyššie miery niektorých relevantných nežiaducich udalostí osobitného záujmu (AESI) pozorovaných u pacientov liečených OCA, ako sú kardiovaskulárne udalosti (vrátane posúdených závažných nežiaducich udalostí v oblasti srdca (MACE)), renálne udalosti (vrátane akútneho poškodenia obličiek (AKI)), poškodenie pečene spôsobené liekom (DILI) a portálna hypertenzná gastropatia, transplantácia pečene a udalosti súvisiace s úmrtím, a to v celkovej bezpečnostnej populácii, ako aj v podskupine pacientov s kompenzovanou chorobou. Ďalšie analýzy na základe veku (< 65 a ≥ 65 rokov) naznačujú horšiu znášanlivosť a bezpečnostný profil v podskupine starších pacientov. V súlade s predchádzajúcimi zisteniami sa preukázal negatívny vplyv na pruritus, ktorý je kľúčovým príznakom PBC. Bola to najčastejšie hlásená nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla počas liečby, s vyšším výskytom v skupine, ktorá dostávala OCA (78,6 %) ako v skupine s placebom (51,2 %). Podobné údaje boli pozorované v kompenzovanej podskupine pacientov (79 % Ocaliva v porovnaní s 51 % pri placebe).

Zistené riziká v populácii PBC, pre ktorú je liek Ocaliva indikovaný, sa celkovo potvrdili v obmedzenej, ale inak asymptomatickej podskupine PBC v počiatočnom štádiu. Bezpečnostný profil lieku Ocaliva sa bude považovať za prijateľný len v prípade jednoznačne preukázaného klinického prínosu modifikujúceho ochorenie. Keďže štúdia nebola úspešná a údaje z reálnych kohort preukázali zvýšené riziko hepatálnych nežiaducich udalostí u pacientov liečených liekom Ocaliva s cirhózou, portálnou

hypertenziou a zvýšeným bilirubínom (De Vincentis, 2022¹), držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol obmedziť výsledky štúdie v nadväznosti na subpopuláciu obmedzenú na PBC v počiatočnom štádiu (t. j. vylúčenie pacientov s klinickými dôkazmi portálnej hypertenzie a prerušenie liečby, ak celkový bilirubín stúpne nad 1,5 mg/d), v ktorej by podľa nich bol pomer prínosu a rizika pozitívny. V prípade, že by sa toto pravidlo zastavenia liečby splnilo, ošetrovateľom by sa prostredníctvom súhrnu charakteristických vlastností lieku odporučilo, aby preskúmali klinické dôkazy o portálnej hypertenzii a po jej zistení natrvalo ukončili liečbu.

Hoci sa pozorovalo známe zníženie ALP a ďalších biomarkerov aj v tejto subpopulácii, post hoc analýza účinnosti s použitím vyššie uvedenej obmedzenej populácie nemohla potvrdiť štatisticky významný rozdiel z hľadiska úmrtnosti, transplantácie pečene alebo dekompenzácie pečene v porovnaní so skupinou s placebom (HR = 0,62, CI: 0,25; 1,55), čo podporili aj odborníci AHEG, ktorí uviedli, že potvrdzujúca štúdia 747-302 nepotvrdila účinnosť lieku Ocaliva na základe meraní klinických výsledkov v žiadnej podskupine zahrnutej populácie pacientov.

Na podporu tohto návrhu boli predložené aj komparatívne údaje o bezpečnosti v obmedzených podskupinách pacientov s PBC bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou bez klinických dôkazov o portálnej hypertenzii alebo predchádzajúcej dekompenzácie. Zatiaľ čo celkový počet nežiaducich udalostí v týchto podskupinách bol nízky z dôvodu zníženej veľkosti vzorky (n = 68 pri OCA v porovnaní s n = 61 pri placebe), vyššie frekvencie udalostí sa pozorovali u pacientov liečených pomocou OCA v porovnaní s placebom, podobne ako v populácii zodpovedajúcej v súčasnosti schválenej indikácii. Okrem toho sa potvrdilo zvýšenie výskytu kardiovaskulárnych príhod (vrátane MACE), poškodenia pečene vyvolaného liekmi (DILI), obličkových, transplantačných úmrtí a slabá znášanlivosť liečby, a to v celkovej populácii štúdie aj v obmedzenej podskupine pacientov v počiatočnom štádiu, čo odráža predchádzajúce zistenia vyplývajúce z žiadosti o povolenie na uvedenie na trh. Keďže to bola analýza založená na údajoch, ktorá zahŕňala obmedzenú podskupinu pacientov s PBC v skorom štádiu štúdie 747-302, interpretácia uvádzaných výsledkov je sťažená.

Počas postupu držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol aj doplnenie alternatívneho pravidla ukončenia liečby, pričom liek Ocaliva by sa natrvalo prestal podávať, ak sa po 12 mesiacoch liečby nepreukáže zníženie ALP na vopred stanovené úrovne. Toto pravidlo ukončenia liečby nebolo akceptované, keďže výbor CHMP usúdil, že na základe dostupných údajov ALP nie je validovaným biomarkerom účinnosti klinického výsledku lieku Ocaliva. Na základe uvedených skutočností výbor CHMP celkovo neakceptoval obmedzenie na túto populáciu pacientov spolu s pravidlami ukončenia liečby na základe hladiny bilirubínu alebo ALP na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika. Ako už bolo uvedené, v štúdiu 747-302 sa nepreukázala žiadna účinnosť liečby liekom OCA v relevantných klinických výsledkoch a v celom spektre pacientov s PBC.

Okrem toho sa navrhovaná obmedzená indikácia nepovažovala za prijateľnú z týchto dôvodov:

- 1) v podskupine pacientov s počiatočným štádiom ochorenia sa nepreukázal žiadny jasný klinický prínos;
- 2) bezpečnostné riziká boli zjavné už v tejto subpopulácii;
- 3) začatie liečby liekom Ocaliva u týchto pacientov by sa premietlo do vystavenia tejto „menej postihnutej“ podskupiny známemu bezpečnostnému profilu lieku Ocaliva na dlhší čas, avšak s neistou účinnosťou. Obavy týkajúce sa bezpečnosti lieku Ocaliva podporili aj odborníci skupiny AHEG, ktorí boli znepokojení nedostatkom primeraných údajov na definovanie populácie pacientov, ktorá by pravdepodobne lepšie znášala liek Ocaliva.

¹ De Vincentis A, Terracciano F, D'Amato D, Invernizzi P, Morgando A, Vanni E. Real-world data on longterm effectiveness 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.

Odborníci tiež usúdili, že RWE neposkytuje dostatočné uistenie o prijateľnom bezpečnostnom profile vzhľadom na známe nedostatky údajov z reálneho sveta, napríklad skreslenie výberu vzorky a zaujatosť pri podávaní správ.

Okrem toho vzhľadom na dlhý prirodzený priebeh ochorenia, ktoré si vyžaduje dlhodobú liečbu, nedostatok primeraných dôkazov na podporu klinického prínosu lieku Ocaliva a nezanedbateľné bezpečnostné riziká nie je expozícia pacientov s PBC v skoršom štádiu prijateľná.

Na záver, v kontexte neúspešnej potvrdzujúcej štúdie 747-302 celkové dostupné údaje z klinických štúdií a údaje z reálneho sveta nepotvrdzujú klinický prínos lieku Ocaliva v jeho schválenej indikácii ani v navrhovanej cieľovej populácii obmedzenej na podskupinu pacientov bez klinických dôkazov portálnej hypertenzie alebo s nižším bilirubínom alebo obmedzeným znížením ALP po 12 mesiacoch liečby. Vzhľadom na všetky dostupné údaje vrátane klinických štúdií a údajov z reálneho sveta, ako aj na názory zástupcov pacientov a názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov na stretnutí ad hoc a písomné intervencie doručené tretími stranami dospel výbor CHMP k záveru, že účinnosť lieku Ocaliva nie je preukázaná, a preto je pomer prínosu a rizika lieku Ocaliva negatívny.

Hoci sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh domnieva, že v budúcnosti sa môže vykonať štúdia zahŕňajúca rámec emulácie cieľového skúšania s cieľom poskytnúť ďalšie údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Ocaliva, nemá to žiadny vplyv na záver založený na údajoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii.

S cieľom zabezpečiť pokračovanie dodávok lieku Ocaliva pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení a podľa názoru ošetrojúceho lekára im liečba kyselinou obetrikovou prináša ošoh, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol dočasne zachovať povolenie na uvedenie na trh spolu so zmenami v informáciách o lieku, ktoré by odzrkadľovali, že liečba by bola vyhradená pre túto skupinu pacientov. To však nie je možné vzhľadom na jasný záver, že pomer prínosu a rizika je negatívny. Výbor CHMP poznamenal, že v prípade zrušenia povolenia na uvedenie na trh pre liek existujú v právnych predpisoch Európskej únie ustanovenia *lex specialis* (článok 117 ods. 3 smernice 2011/83/ES), týkajúce sa možnosti povoliť pokračovanie dodávok po zrušení povolenia na uvedenie na trh, ak by to príslušné vnútroštátne orgány považovali za vhodné.

Stanovisko výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal do úvahy postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Ocaliva,
- výbor CHMP preskúmal výsledky štúdie 747-302 (COBALT), osobitnej povinnosti (SOB#1) podľa článku 14-a nariadenia (ES) č. 726/2004, vykonanej s cieľom potvrdiť priaznivý pomer prínosu a rizika pre podmienené povolenie na uvedenie na trh pre liek Ocaliva,
- výbor CHMP vzal tiež do úvahy všetky dostupné údaje vrátane odpovedí, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil písomne a počas ústneho vysvetlenia, názorov zástupcov pacientov, ako aj názorov skupiny nezávislých odborníkov na stretnutí ad hoc a písomných intervencií doručených tretími stranami,
- výbor CHMP poznamenal, že v štúdiu 747-302 sa nepozoroval žiadny klinický prínos liečby liekom Ocaliva, a to bez ohľadu na štádium ochorenia,
- výbor CHMP usúdil, že v kontexte neúspešnej konfirmačnej štúdie 747-302 celkové dostupné údaje z randomizovaných klinických štúdií a údaje z reálneho sveta nepotvrdzujú klinický

prínos lieku Ocaliva v jeho schválenej indikácii ani v navrhovanej cieľovej populácii obmedzenej na podskupinu pacientov bez klinických dôkazov portálnej hypertenzie alebo s nižším bilirubínom alebo obmedzeným znížením ALP po 12 mesiacoch liečby,

- výbor preto dospel k záveru, že účinnosť lieku Ocaliva nie je stanovená, a preto pomer prínosu a rizika lieku Ocaliva nie je priaznivý.

Výbor CHMP preto zastáva názor, že povolenie na uvedenie na trh pre liek Ocaliva sa má zrušiť.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie