

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

V času izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Ocaliva (obetiholna kislina, OCA) je ostala negotovost glede tega, v kolikšni meri so opažene spremembe laboratorijskih parametrov (ravni alkalne fosfataze (ALP) in bilirubina (BR)) povezane s kliničnimi izidi. Za zmanjšanje te negotovosti je bila uvedena obveznost izvedbe študije 747-302 (tudi COBALT).

Oktober 2023 je odbor CHMP menil, da s študijo 747-302 klinične koristi zdravila Ocaliva niso bile dokazane pri nobenem delu spektra bolnikov s primarnim biliarnim holangitisom (PBC). V zvezi s tem je nadalje menil, da so bili ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je v okviru spremembe za prehod na običajno dovoljenje za promet z zdravilom predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z omejitvijo indikacije na bolnike z manj hudo boleznijo, takrat nezadostni. Menil je tudi, da ti rezultati, ki kažejo morebitno pomanjkanje učinkovitosti in poslabšanje varnostnega profila, vzbujajo resne pomisleke glede tega, ali koristi zdravila Ocaliva pri odobreni indikaciji še vedno odtehtajo z njim povezana tveganja.

Evropska komisija je 12. oktobra 2023 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo EMA zaprosila za mnenje o tem, ali je treba dovoljenje za promet z zdravilom Ocaliva ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Izvedba in predložitev rezultatov študije 747-302 sta bili naloženi kot posebna obveznost (SOB) ob izdaji pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom (SOB 1), z namenom potrditve ugodnega razmerja med koristmi in tveganji pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom Ocaliva.

V študiji 747-302 s 67 % načrtovanih dogodkov (nezanemarljiv delež) ni bilo ugotovljenih nobenih razlik med zdravljenji za primarni sestavljeni opazovani dogodek smrti, presaditve jeter ali dekompenzacije jeter pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT): Razmerje tveganja (HR) 1,01 (95 % IZ: 0,68, 1,51), p-vrednost: 0,954. Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo (ki so trenutno izključeni iz odobrene indikacije) so opazili številčno neravnovesje v korist placeba (HR 1,22; [95 % IZ: 0,65, 2,28]), čeprav statistično ni pomembno. V podskupini bolnikov s kompenziranim primarnim biliarnim holangitisom, ki spada v trenutno odobreno indikacijo, so bili rezultati v obeh skupinah zdravljenja skoraj enaki (21,3 % z OCA v primerjavi z 21,7 % s placebom, HR 0,98 [95 % IZ: 0,58, 1,64]). Študija torej ni dokazala učinkovitosti zdravljenja z OCA pri pomembnih kliničnih izidih in v celotnem spektru resnosti bolnikov s PBC.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da je bila študija zaradi „izvedljivostnih težav“ predčasno zaključena in zato prešibka pri dokazovanju predlaganega učinka zdravljenja. Vendar je po mnenju odbora CHMP zelo malo verjetno, da bi bil opaženi premajhen učinek s skoraj 70 % načrtovanih dogodkov drugačen, če študija ne bi bila predčasno zaključena, saj bi se pričakoval vsaj skladen trend v glavnih kliničnih opazovanih dogodkih (tudi, če ni statistično pomemben) v primeru dejanske klinične koristi, vendar pa ta trend ni bil opažen.

Analize sekundarnih opazovanih dogodkov kažejo, da je samo 21 (6,3 %) bolnikov, vključenih v študijo 747-302, doseglo primarni opazovani dogodek, kot je bil opredeljen v začetni ključni študiji 3. faze 747-301 vrednosti ALP $<1,67 \times \text{ULN}$ in skupnega bilirubina $\leq \text{ULN}$ in ALP, ki se je znižala od izhodiščne vrednosti ≥ 15 %. Opozoriti je treba, da je bila stopnja odzivnih bolnikov (delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek) bistveno nižja v primerjavi s predhodno sporočenimi in da je to veljalo za obe skupini zdravljenja, pri čemer je v študiji 747-302 prišlo do zmanjšanja za približno 70 % v vsaki skupini v primerjavi z ustrezno skupino v predhodni študiji (10,1 % v skupini z OCA in 2,4 % v skupini s placebom v študiji 747-302 v primerjavi z 34,0 % v skupini z OCA in 7 % v skupini s placebom v študiji 747-301). Statistično pomembne razlike, ki bi še povečale negotovosti glede dejanske učinkovitosti OCA pri zdravljenju PBC, niso bile ugotovljene. Lahko se upošteva, da udeleženci z višjimi

vrednostmi ob izhodišču verjetno ne bodo dosegli normalnih (ali skoraj normalnih) biokemičnih vrednosti ALP/BR in da se pričakujejo podobne absolutne spremembe vrednosti ALP (in s tem podobne koristi zdravljenja), vendar dejanski pomen ugotovljenih količinskih zmanjšanj vrednosti ALP/BR z zdravilom Ocaliva in sprememb kazalnikov fibroze ostaja negotov, če ni korelacije s kliničnimi izidi.

Upoštevani so bili dodatni podatki, vključno s podatki iz štirih študij dokazov iz resničnega sveta in iz podaljšanja ključnega preskušanja 3. faze glede dolgoročne varnosti (LTSE), ki so podprli vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (študija 747-301). V teh študijah so opazili stopnje nevarnosti, ki dajejo prednost OCA, čeprav s širokimi intervali zaupanja. Vendar se šteje, da je razlika med podatki iz resničnega sveta v primerjavi z rezultati, opaženimi v kontroliranem preskušanju, posledica pomanjkanja randomizirane primerjave z zelo visokim tveganjem za rezidualne motnje v izhodiščnem ravnotežju in med nadaljnjim spremljanjem. Zato se na splošno rezultati, predloženi iz zgoraj navedenih študij/analiz zunanje kontrole na podlagi podatkov iz resničnega sveta, ne štejejo za trdne dokaze, ki bi zadoščali za premostitev negativnih rezultatov dvojno slepega, randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja. Zato se te druge študije in razpoložljivi dokazi iz resničnega sveta (RWE) štejejo le za dopolnilne in raziskovalne, vendar ne zadostujejo za dokazovanje klinične učinkovitosti zdravila Ocaliva.

Skupaj torej je bilo dokazano, da zdravljenje z OCA zniža ravni ALP (in bilirubina), čeprav je ta učinek skromen in je treba še dokazati njegov klinični pomen, zlasti glede na to, da v potrditvenem preskušanju učinkovitost zdravljenja z OCA ni bila dokazana s kliničnimi izidi.

S tem zaključkom se strinja tudi skupina AHEG, ki se je sestala med trenutnim postopkom. Strokovnjaki so menili, da je treba dokazati klinično pomembnost (v smislu histološkega izboljšanja ali kliničnega izida) biokemijskih sprememb, ki jih povzroča zdravilo Ocaliva, in da bi bili zato potrebni dodatni podatki o kliničnih rezultatih za določitev kliničnega učinka zdravila Ocaliva in njegove povezave z biokemijskimi spremembami.

Z varnostnega vidika je študija 747-301 podobno kot podatki, ocenjeni za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in znani varnostni profil zdravila Ocaliva, pokazala, da je stopnja pojavnosti vseh vrst neželenih učinkov, ki se pojavijo pri zdravljenju, primerljivo visoka, in sicer pri zdravljenju z OCA in v skupini, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z OCA, so opazili večjo incidenco z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov, tako hudih kot takšnih, ki so privedli do prekinitve zdravljenja ali ki so povzročili smrt, tako v splošni populaciji za oceno varnosti kot v podskupini bolnikov s kompenzirano boleznijo jeter. Poleg tega so višje stopnje, opažene pri bolnikih, zdravljenih z OCA, pri nekaterih pomembnih neželenih dogodkih posebnega pomena, kot so srčno-žilni dogodki (vključno z ugotovljenimi večjimi neželenimi srčnimi dogodki (MACE)), ledvični dogodki (vključno z akutnimi poškodbami ledvic (AKI)), poškodbe jeter (DILI) in portalna hipertenzivna gastropatija, presaditev jeter in dogodki, o katerih je bilo odločeno v primeru smrti, tako v celotni varnostni populaciji kot pri podskupini bolnikov s kompenzirano boleznijo, še vedno zaskrbljujoče. Dodatne analize na podlagi starosti (< 65 in ≥ 65) so pokazale slabše prenašanje in varnostni profil v podskupini starejše populacije. V skladu s prejšnjimi ugotovitvami je bil dokazan negativen učinek na pruritus, ki je ključni simptom PBC. To je bil najpogostejše prijavljen z zdravljenjem povezan neželen dogodek z višjo incidenco v skupini z OCA (78,6 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (51,2 %). Podobne podatke so opazili pri podskupini bolnikov s kompenzirano boleznijo (79 % z zdravilom Ocaliva v primerjavi z 51 % s placebom).

Na splošno so bila ugotovljena tveganja v populaciji s PBC, za katero je indicirano zdravilo Ocaliva, potrjena v omejeni podskupini bolnikov, načeloma asimptomatski ali v zgodnji fazi PBC. Varnostni profil zdravila Ocaliva bi se štel za sprejemljivega samo ob nedvoumno dokazani klinični koristi, ki spreminja potek bolezni. Ker študija ni bila uspešna in so podatki iz kohort iz resničnega sveta pokazali povečano tveganje za jetrne neželene dogodke pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ocaliva, s cirozo,

portalno hipertenzijo in povišanimi ravni bilirubina (De Vincentis, 2022¹), je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal nadaljnjo omejitev rezultatov študije na podpopulacijo v zgodnji fazi PBC (tj. izključitev bolnikov s kliničnimi dokazi o portalni hipertenziji in prekinitev zdravljenja, če skupni bilirubin naraste nad 1,5 mg/dan), za katero trdijo, da bi bilo razmerje med tveganji in koristmi pozitivno. Če bi bilo to pravilo zaustavitve doseženo, bi bilo lečečim zdravnikom v povzetku glavnih značilnosti zdravila priporočeno, naj pregledajo klinične dokaze o portalni hipertenziji in prekinijo zdravljenje, če jo odkrijejo.

Medtem ko so pri tej podpopulaciji opazili znano znižanje ravni ALP in drugih bioloških označevalcev, naknadna analiza učinkovitosti z uporabo zgoraj omejene populacije ni mogla potrditi statistično pomembne razlike v smislu smrti, presaditve jeter ali dekompenzacije jeter v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (HR = 0,62, IZ: 0,25, 1,55), ki so ga podprli tudi strokovnjaki skupine AHEG, ki so navedli, da v potrditvenem preskušanju 747-302 ni bila potrjena učinkovitost zdravila Ocaliva na podlagi meril kliničnega izida za nobeno podskupino vključenih populacij bolnikov.

V podporo temu predlogu so bili predloženi tudi primerjalni podatki o varnosti za omejene podskupine bolnikov s primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom brez ciroze ali kompenzirano cirozo brez kliničnih znakov portalne hipertenzije ali predhodnega dekompenzacijskega dogodka. Medtem ko je bilo skupno število neželenih učinkov v teh podskupinah majhno zaradi manjšega vzorca (n=68 OCA v primerjavi z n=61 placebo), so pri bolnikih, zdravljenih z OCA, opazili večjo pogostnost kot pri placebo, kar je podobno kot v populaciji, ki je ustrezala trenutno odobreni indikaciji. Poleg tega je bilo v celotni proučevani populaciji in v omejeni podskupini v zgodnji fazi potrjeno povečanje kardiovaskularnih (vključno z MACE), jetrnih (DILI) in ledvičnih dogodkov ter primerov smrti pri presaditvi kot tudi slabo prenašanje zdravljenja, kar odraža predhodne ugotovitve iz vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Ker je bila to analiza na podlagi podatkov, ki je vključevala omejeno podskupino preiskovancev z zgodnjo fazo PBC iz študije 747-302, je razlaga sporočenih rezultatov otežena.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med postopkom predlagal tudi uporabo alternativnega pravila za zaustavitev, in sicer da bi se zdravilo Ocaliva trajno ukinilo, če po 12 mesecih zdravljenja ne pride do znižanja ravni ALP na vnaprej določene ravni. To pravilo o zaustavitvi ni bilo sprejeto, saj je odbor CHMP na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da ALP ni potrjen biološki označevalec za učinkovitost kliničnega izida za zdravilo Ocaliva. Na splošno na podlagi zgoraj navedenega odbor CHMP ni sprejel omejitve na to populacijo bolnikov skupaj s pravili za zaustavitev na podlagi ravni bilirubina ali ALP, da bi podprl pozitivno razmerje med tveganji in koristmi. Kot je navedeno zgoraj, študija 747-302 ni dokazala nobene učinkovitosti zdravljenja z OCA v ustreznih kliničnih izidih in v spektru bolnikov s PBC.

Poleg tega je bila predlagana omejena indikacija ocenjena kot nesprejemljiva zaradi naslednjih razlogov:

- 1) v podskupini bolnikov z zgodnjo fazo bolezni ni bila dokazana nobena jasna klinična korist;
- 2) varnostna tveganja so se pri tej podpopulaciji že pokazala;
- 3) začetek zdravljenja z zdravilom Ocaliva pri teh bolnikih bi pomenil, da bi bila ta „manj prizadeta“ podskupina izpostavljena znanemu varnostnemu profilu zdravila Ocaliva za daljše obdobje, vendar z negotovo učinkovitostjo. Pomisleke glede varnosti zdravila Ocaliva so potrdili tudi strokovnjaki skupine AHEG, ki so bili zaskrbljeni zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov za opredelitev populacije bolnikov, ki bi verjetno bolje prenašala zdravilo 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.

Strokovnjaki so tudi menili, da podatki iz resničnega sveta niso prinesli zadostnega zagotovila za sprejemljiv varnostni profil upoštevajoč znane pomanjkljivosti tovrstnih podatkov, kot sta selektivnost in pristransko poročanje.

Poleg tega glede na dolgo naravno zgodovino bolezni, ki zahteva dolgoročno zdravljenje, pomanjkanje ustreznih dokazov v podporo klinični koristi zdravila Ocaliva in nezanemarljiva varnostna tveganja, ki izpostavljajo bolnike z zgodnjo fazo PBC, ni sprejemljivo.

V okviru neuspešne potrditvene študije 747–302 skupni razpoložljivi podatki iz kliničnih preskušanj in podatki iz resničnega sveta torej ne potrjujejo klinične koristi zdravila Ocaliva pri odobreni indikaciji niti pri predlagani ciljni populaciji, omejeni na podskupino bolnikov brez kliničnih dokazov o portalni hipertenziji ali z nižjimi ravnmi bilirubina ali omejenim zmanjšanjem ALP po 12 mesecih zdravljenja. Posledično je odbor CHMP ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov, vključno s kliničnimi preskušanji in podatki iz resničnega sveta, ter stališč predstavnikov bolnikov in stališč, ki jih je skupina neodvisnih strokovnjakov izrazila na ad hoc sestanku in pisnih prispevkov, prejetih od tretjih oseb, zaključil, da učinkovitost zdravila Ocaliva ni ugotovljena, zato je razmerje med tveganji in koristmi tega zdravila negativno.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dal vedeti, da bo morda v prihodnosti izvedena študija, pri kateri bo uporabljen okvir za posnemanje ciljnega preskušanja in namen katere bo zagotoviti dodatne podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila Ocaliva, vendar to ne vpliva na sklep, ki temelji na trenutno razpoložljivih podatkih.

Da bi zagotovili neprekinjeno dobavo zdravila Ocaliva bolnikom, ki se trenutno zdravijo in za katere njihov lečeči zdravnik meni, da imajo koristi od zdravljenja z obetiholno kislino, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da se dovoljenje za promet z zdravilom začasno ohrani s spremembami informacij o zdravilu, ki odražajo, da bi bilo zdravljenje omejeno na to skupino bolnikov. Vendar to ni mogoče zaradi jasnega zaključka, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno. Odbor CHMP je ugotovil, da v primeru preklica dovoljenja za promet z zdravilom obstajajo določbe *lex specialis* v zakonodaji Evropske unije (člen 117(3) Direktive 2001/83/ES) v zvezi z možnostjo, da se dovoli nadaljnja dobava po preklicu dovoljenja za promet, če pristojni nacionalni organi menijo, da je to ustrezno.

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Ocaliva;
- odbor CHMP je pregledal rezultate študije 747–302 (COBALT), posebne obveznosti (SOB#1) v skladu s členom 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, izvedene z namenom potrditve ugodnega razmerja med tveganji in koristmi za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Ocaliva;
- odbor CHMP je upošteval tudi vse razpoložljive podatke, vključno z odgovori, ki jih je v pisni obliki in med ustno obrazložitvijo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, stališča predstavnikov bolnikov ter stališča, ki jih je izrazila skupina neodvisnih strokovnjakov na ad hoc sestanku in pisne prispevke tretjih strani;
- odbor CHMP je ugotovil, da v študiji 747–302 pri zdravljenju z zdravilom Ocaliva ni bila opažena nobena klinična korist, ne glede na fazo bolezni;

- odbor CHMP je menil, da v okviru neuspešne potrditvene študije 747–302 skupni razpoložljivi podatki iz randomiziranih kliničnih preskušanj in podatki iz resničnega sveta ne potrjujejo klinične koristi zdravila Ocaliva pri odobreni indikaciji ali v predlagani ciljni populaciji, omejeni na podskupino bolnikov brez klinično dokazane portalne hipertenzije ali z nižjimi ravni bilirubina ali omejenim znižanjem vrednosti ALP po 12 mesecih zdravljenja;
- odbor je posledično zaključil, da učinkovitost zdravila Ocaliva ni ugotovljena, zato razmerje med tveganji in koristmi zdravila Ocaliva ni ugodno.

Odbor CHMP zato meni, da je treba dovoljenje(-a) za promet z zdravilom Ocaliva preklicati.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet