

Bilaga
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning av Ocaliva (OCA) kvarstod osäkerheten kring i vilken utsträckning de observerade förändringarna i laboratorieparametrar (nivåer av alkalisk fosfatase [ALP] och bilirubin) korrelerade med kliniska utfall. Det bestämdes att studie 747-302 (även kallad COBALT) skulle genomföras för att minska denna osäkerhet.

I oktober 2023 fann CHMP att studie 747-302 inte hade kunnat påvisa den kliniska nyttan med Ocaliva över spektrumet av patienter med primär biliär kolangit (PBC). I detta sammanhang ansåg CHMP vidare att de riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning, inbegripet begränsningen av indikationen till patienter med mindre allvarlig sjukdom, ansågs otillräckliga inom ramen för en ändring för att övergå till ett fullständigt godkännande för försäljning vid den tidpunkten. CHMP fann att dessa resultat, som visade på en potentiell avsaknad av effekt och en sämre säkerhetsprofil, gav upphov till allvarliga farhågor om huruvida nyttan med Ocaliva fortfarande var större än riskerna vid dess godkända indikation.

Den 12 oktober 2023 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Ocaliva bör bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Genomförandet och inlämningen av resultaten från studie 747-302 infördes som ett särskilt villkor vid tidpunkten för beviljandet av det villkorade godkännandet för försäljning (SOB 1), i syfte att bekräfta ett positivt nytta-riskförhållande för det villkorade godkännandet för försäljning av Ocaliva.

Studie 747-302, med 67 procent av de planerade händelserna (en icke försumbar andel), visade inga skillnader mellan behandlingar för det primära sammansatta effektmåttet dödsfall, levertransplantation eller leverdekomensation för ITT-populationen (intention-to-treat, avsikt att behandla): Riskkvot (HR) 1,01 (95 % KI: 0,68, 1,51), p-värde: 0,954. För dekomenserade patienter (som för närvarande är undantagna från den godkända indikationen) observerades en numerisk obalans till förmån för placebo (riskkvot 1,22; [95 procent KI: 0,65, 2,28]), som dock inte var statistiskt signifikant. I undergruppen av kompenserade PBC-patienter, som omfattas av den för närvarande godkända indikationen, var resultaten nästan identiska i båda behandlingsarmarna (21,3 procent respektive 21,7 procent OCA och placebo, riskkvot 0,98 [95 procent KI: 0,58, 1,64]). Studien kunde därför inte påvisa någon effekt av OCA-behandling på relevanta kliniska utfall och inom PBC-patienternas svårighetsspektrum.

Innehavaren av godkännande för försäljning hävdar att studien var otillräcklig för att upptäcka den föreslagna behandlingseffekten på grund av att studien avslutades i förtid, nämligen på grund av "genomförbarhetsproblem". Enligt CHMP:s yttrande är det dock högst osannolikt att den observerade bristen på effekt för nästan 70 procent av det planerade antalet händelser hade kunnat vändas om studien inte hade avslutats i förtid, eftersom åtminstone en konsekvent trend för de huvudsakliga kliniska effektmåtten (även om de inte var statistiskt signifikanta) skulle ha förväntats i händelse av verklig klinisk nytta, men ingen trend observerades.

Analysen av sekundära effektmått visar att endast totalt 21 (6,3 procent) av patienterna som ingick i studie 747-302 uppfyllde det primära effektmåttet enligt definitionen i den inledande pivotala fas 3-studien 747-301 med ALP < 1,67x ULN och totalt bilirubin ≤ULN och en minskning av ALP från baslinjen med ≥ 15 procent. Det noteras att svarsfrekvensen (andelen patienter som uppfyllde den primära effektvariabeln) var betydligt lägre än vad som tidigare rapporterats och detta var fallet i båda behandlingsarmarna, med en minskning på cirka 70 procent i varje arm jämfört med respektive arm i den föregående studien (OCA 10,1 procent mot 2,4 procent placebo i studien 747-302 jämfört med OCA 34,0 procent mot 7 procent placebo i studien 747-301). Inga statistiskt signifikanta skillnader rapporterades, vilket tillför ytterligare osäkerhet kring OCA:s faktiska effekt vid behandling av PBC. Det

kan anses att försökspersoner med högre värden vid baslinjen sannolikt inte kommer att nå normala (eller nära normala) biokemiska ALP/BR-värden, och att liknande absoluta förändringar i ALP-värden förväntas (och därmed liknande fördelar från behandling), men den faktiska betydelsen av de observerade kvantitativa minskningarna av ALP/BR-värden med Ocaliva och förändringar i fibros-indikatorer är fortfarande osäker i avsaknad av korrelation med kliniska utfall.

Ytterligare data beaktades, bland annat från fyra observationsstudier och från förlängningen för bedömning av långsiktig säkerhet av den pivotala fas 3-prövningen som gav stöd åt ansökan om godkännande för försäljning (studie 747-301). I dessa studier observerades risknivåer som gynnade OCA, dock med breda konfidensintervall. Skillnaderna mellan observationsdata och de resultat som setts i den kontrollerade prövningen anses dock bero på bristen på en randomiserad jämförelse med en mycket hög risk för kvarvarande störningar i baslinjebalansen och under uppföljningen. Totalt sett anses därför inte de resultat som lämnats in från de ovannämnda externa kontrollstudierna/analyserna, baserade på verkliga data, vara robusta belägg som är tillräckliga för att överträffa de negativa resultaten från en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning. Därför betraktas dessa andra studier och tillgängliga observationsdata endast som kompletterande och explorativa, men inte tillräckliga för att påvisa Ocalivas kliniska effekt.

Sammanfattningsvis har OCA-behandling visat sig minska nivåerna av ALP (och bilirubin), även om denna effekt är måttlig och dess kliniska relevans återstår att påvisa, särskilt med tanke på att den bekräftande prövningen inte har kunnat påvisa effekten av OCA-behandling i kliniska utfall. Denna slutsats delas av den ad hoc-expertgrupp som sammankallades under det nuvarande förfarandet. Experterna ansåg att den kliniska relevansen (i form av histologisk förbättring eller kliniskt resultat) av de biokemiska förändringar som orsakats av Ocaliva fortfarande måste påvisas och att ytterligare uppgifter om kliniska utfall därför skulle behövas för att fastställa den kliniska effekten av Ocaliva och dess samband med biokemiska förändringar.

Vad gäller säkerheten visade studie 747-302, i likhet med de data som bedömdes för ansökan om godkännande för försäljning och den kända säkerhetsprofilen för Ocaliva, höga incidenstal av alla typer av behandlingsrelaterade biverkningar som var jämförbara, i OCA-behandlingen och i placeboarmen. OCA-behandlade patienter uppvisade en högre incidens av tromboemboliska händelser, svåra tromboemboliska händelser, tromboemboliska händelser som ledde till att behandlingen avbröts och tromboemboliska händelser som ledde till döden, både i den allmänna säkerhetspopulationen och undergruppen av patienter med kompenserad leversjukdom. Dessutom är de högre frekvenser som observerats hos OCA-behandlade patienter för vissa relevanta biverkningar av särskilt intresse fortfarande en källa till oro. Det rör sig till exempel om hjärt- och kärlhändelser (inklusive bedömda allvarliga hjärthändelser), njurhändelser (inklusive akut njurskada), läkemedelsinducerad leverskada och portal hypertensiv gastropati, levertransplantationer och bedömda dödsfall, både i den totala säkerhetspopulationen och för undergruppen patienter med kompenserad sjukdom. Ytterligare analyser baserat på ålder (< 65 och ≥ 65) visade på en sämre tolerabilitet och säkerhetsprofil i undergruppen äldre population. I enlighet med tidigare fynd visades en negativ effekt på klåda, ett viktigt symptom på PBC. Det var den vanligaste rapporterade tromboemboliska händelsen, med högre incidens i OCA-gruppen (78,6 procent) än i placebogruppen (51,2 procent). Liknande siffror observerades i den kompenserade undergruppen av patienter (79 procent för Ocaliva jämfört med 51 procent för placebo).

Totalt sett har de identifierade riskerna i PBC-populationen, för vilken Ocaliva är indicerat, bekräftats i den begränsade undergruppen, som annars är asymtomatisk eller i ett tidigt skede av PBC. Säkerhetsprofilen för Ocaliva skulle endast anses godtagbar vid en otvetydigt påvisad sjukdomsmodifierande klinisk nytta. Eftersom studien misslyckades, och data från verkliga kohorter har visat en ökad risk för leverbiverkningar hos Ocaliva-behandlade patienter med cirros, portal

hypertension och förhöjt bilirubin (De Vincentinis, 2022¹), föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att studieresultaten skulle begränsas ytterligare till en subpopulation som begränsas till ett tidigt skede av PBC (dvs. exklusive patienter med kliniska belägg för portal hypertension och avbrott i behandlingen om totalt bilirubin överstiger 1,5 mg/d), där denna hävdar att nytta-riskförhållandet skulle vara positivt. Om denna stoppregel skulle uppfyllas skulle behandlande läkare genom produktresumén ha rekommenderats att utreda kliniska belägg för portal hypertension och permanent avbryta behandlingen när den upptäcks.

Även i denna subpopulation har den kända minskningen av ALP och andra biomarkörer setts, men post hoc-effektanalysen med ovan nämnda begränsade population kunde inte bekräfta någon statistiskt signifikant skillnad i fråga om dödsfall, levertransplantation eller leverdekompensation jämfört med placebogruppen (HR=0,62, KI: 0,25, 1,55), vilket också stöddes av ad hoc-expertgruppen, som menade att den bekräftande prövningen 747-302 inte kunde bekräfta effekten av Ocaliva baserat på kliniska utfallsmått för någon undergrupp av den inkluderade patientpopulationen.

Till stöd för detta förslag har det också lagts fram jämförbara säkerhetsdata i de begränsade undergrupperna av patienter med PBC utan cirros eller med kompenserad cirros utan några kliniska belägg för portal hypertension eller tidigare dekompressionshändelse. Även om antalet biverkningar totalt sett var lågt i dessa undergrupper på grund av den minskade urvalsstorleken (n = 68 OCA jämfört med n = 61 placebo), sågs högre frekvenser av händelser hos OCA-behandlade patienter jämfört med placebo, i likhet med vad som observerades i populationen motsvarande den för närvarande godkända indikationen. Dessutom har en ökning av kardiovaskulära händelser (inklusive allvarliga hjärthändelser), läkemedelsinducerad leverskada, njurhändelser och dödsfall vid transplantation samt dålig behandlingstolerans bekräftats, både i den totala studiepopulationen och i den begränsade undergruppen i ett tidigt skede, vilket återspeglar tidigare fynd från ansökan om godkännande för försäljning. Tolkningen av de rapporterade resultaten försvåras dessutom av att detta var en datadriven analys som omfattade en begränsad undergrupp av PBC-patienter i ett tidigt skede i studie 747-302 förhindras.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog också under förfarandet att en alternativ stoppregel skulle läggas till för att behandling med Ocaliva skulle kunna avbrytas permanent om det efter 12 månaders behandling inte visas någon minskning av ALP till på förhand fastställda nivåer. Denna stoppregel godkändes inte eftersom CHMP utifrån de tillgängliga uppgifterna fann att ALP inte är en validerad biomarkör för effekt på det kliniska utfallet för Ocaliva. Baserat på ovanstående godtog inte CHMP begränsningen till denna patientpopulation tillsammans med stoppregler baserade på bilirubin- eller ALP-nivåer, för att stödja ett positivt nytta-riskförhållande. Som nämns ovan var det också avgörande att studie 747-302 inte kunde påvisa någon effekt av OCA-behandling i relevanta kliniska utfall och över spektrumet av PBC-patienter.

Dessutom ansågs den föreslagna begränsade indikationen inte vara godtagbar av följande skäl:

- 1) Ingen tydlig klinisk nytta har påvisats i undergruppen med patienter i ett tidigt skede av sjukdomen.
- 2) Säkerhetsriskerna var redan uppenbara i denna subpopulation.
- 3) Att påbörja Ocaliva-behandling för dessa patienter skulle innebära att denna "mindre drabbade" undergrupp exponerades för Ocalivas kända säkerhetsprofil under en längre tid, men med osäker effekt. Faraögonen om Ocalivas säkerhet stöddes också av ad hoc-expertgruppen, vars medlemmar var oroadade över bristen på adekvata uppgifter för att definiera en patientpopulation som sannolikt skulle tolerera Ocaliva bättre.

¹De 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 (affisch). American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting Boston, US 2022.

Experterna ansåg även att observationsdata inte gav tillräcklig säkerhet för en godtagbar säkerhetsprofil med tanke på de kända bristerna hos observationsdata, såsom systematisk snedvridning vid urval och rapportering.

Med tanke på att sjukdomen har en lång naturlig historia och kräver långvarig behandling samt bristen på tillräckliga bevis för Ocalivas kliniska nytta och de icke försumbara säkerhetsriskerna är det inte acceptabelt att patienter i ett tidigare skede av PBC exponeras.

Sammanfattningsvis bekräftar inom ramen för den misslyckade bekräftande studien 747-302 inte samlade tillgängliga data från kliniska prövningar och observationsdata den kliniska nyttan med Ocaliva vid dess godkända indikation eller i den föreslagna målpopulationen som var begränsad till undergruppen av patienter utan kliniska belägg för portal hypertension eller med lägre bilirubin eller begränsad minskning av ALP efter 12 månaders behandling. Med beaktande av alla tillgängliga data, inbegripet kliniska prövningar och observationsdata, samt patientföreträdarnas synpunkter och de synpunkter som uttryckts av en grupp oberoende experter vid ett ad hoc-möte och skriftliga inlägg från tredje parter, drog CHMP följaktligen slutsatsen att Ocalivas effekt inte har fastställts och att nytta-riskförhållandet för Ocaliva därför är negativt.

Innehavaren av godkännande för försäljning uppfattar att en studie med en ram för måltestemulering som syftar till att tillhandahålla ytterligare data om Ocalivas effekt och säkerhet kan genomföras i framtiden, men detta påverkar inte slutsatsen på grundval av de uppgifter som för närvarande finns tillgängliga.

För att säkerställa fortsatt tillgång till Ocaliva för patienter som för närvarande står på behandling och som enligt den behandlande läkaren förefaller dra nytta av behandling med obeticholsyra, föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att godkännandet för försäljning skulle bibehållas tillfälligt med ändringar av produktinformationen för att återspegla att behandlingen skulle vara förbehållen denna patientgrupp. Detta är dock inte ett alternativ med tanke på den tydliga slutsatsen att nytta-riskförhållandet är negativt. CHMP noterade att om godkännandet för försäljning av ett läkemedel har återkallats finns det lex specialis-bestämmelser i Europeiska unionens lagstiftning (artikel 117.3 i direktiv 2011/83/EG) om möjligheten att tillåta fortsatt leverans efter det att godkännandet för försäljning återkallats, om de nationella behöriga myndigheterna anser att detta är lämpligt.

CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- CHMP har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Ocaliva.
- I enlighet med en särskild skyldighet (SOB#1) som följer av artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004 granskade CHMP resultaten av studie 747-302 (COBALT), som genomfördes i syfte att bekräfta ett gynnsamt nytta-riskförhållande för det villkorliga godkännandet för försäljning av Ocaliva.
- CHMP beaktade även alla tillgängliga data, inräknat de svar som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning skriftligen och under en muntlig förklaring, synpunkter från patientföreträdare, liksom de åsikter som uttryckts av en grupp oberoende experter vid ett särskilt möte och skriftliga inlägg som mottagits från tredje parter.
- CHMP noterade att ingen klinisk nytta sågs vid behandling med Ocaliva i studie 747-302, oavsett sjukdomsskede.

- Inom ramen för den misslyckade bekräftande studien 747-302 fann CHMP att de samlade tillgängliga uppgifterna från randomiserade kliniska prövningar och verkliga data inte bekräftar den kliniska nyttan med Ocaliva vid dess godkända indikation och inte heller i den föreslagna målpopulationen, som är begränsad till undergruppen av patienter utan kliniska belägg för portal hypertension eller med lägre bilirubin eller begränsad minskning av ALP efter 12 månaders behandling.
- Kommittén drog därför slutsatsen att Ocalivas effektivitet inte har fastställts och att nytta-riskförhållandet för Ocaliva därför inte är gynnsamt.

CHMP anser därför att godkännandet (godkännandena) för försäljning av Ocaliva bör återkallas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning