

31 juli 2024

Belangrijke risico-informatie: aanbeveling tot intrekking van de EU-handelsvergunning Ocaliva ▼ (obeticholzuur wegens gebrek aan therapeutische werkzaamheid)

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil ADVANZ PHARMA u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **De therapeutische werkzaamheid van Ocaliva (obeticholzuur) in patiënten met primaire biliare cholangitis (PBC) is niet bevestigd in de fase 3 bevestigende studie 747-302 (COBALT). Er werd aanbevolen tot intrekking van de EU-handelsvergunning, omdat de baten-risicoverhouding niet langer positief is.**
- **Er mogen geen nieuwe patiënten worden behandeld met Ocaliva in de EU, behalve in het kader van een klinische studie.**
- **Voorschrijvers moeten patiënten die nu met Ocaliva worden behandeld informeren en alternatieve behandelingsopties met hen bespreken.**

Achtergrond

Ocaliva is in december 2016 in de Europese Unie (EU) goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met primaire biliare cholangitis (PBC), in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA), die onvoldoende reageren op UDCA, of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet verdragen.

De initiële goedkeuring was gebaseerd op de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (POISE), die een statistisch significante aanhoudende vermindering van de biomarker alkalische fosfatase (AF) aantoonde. Op het moment van goedkeuring was er onzekerheid over de mate waarin de waargenomen veranderingen in die laboratoriumparameter correleerden met klinische leveruitkomsten.

Ocaliva kreeg daarom een voorwaardelijke handelsvergunning met als conditie dat de firma aanvullende gegevens uit de COBALT-studie moest verstrekken om de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel te bevestigen. De COBALT-studie, was een bevestigende dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenter studie. In deze studie werd de therapeutische werkzaamheid van Ocaliva onderzocht op basis van klinische eindpunten in PBC patiënten die niet reageerden op UDCA of UDCA niet verdroegen.

Het EMA-comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft een evaluatie van Ocaliva uitgevoerd rekening houdend met de resultaten van de COBALT-studie, en in de context van alle beschikbare gegevens.

Het primaire eindpunt van de COBALT-studie was een samengesteld eindpunt waarbij een "event" gedefinieerd werd door het optreden van overlijden, levertransplantatie of leverdecompensatie. In de COBALT-studie is 67% van het aantal events dat in het protocol van de studie als sample size was berekend, opgetreden. Dit wordt gezien als

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

een niet-verwaarloosbare hoeveelheid events, voldoende voor valide conclusies. Er werden in de COBALT-studie voor de intention-to-treat-populatie geen verschillen gevonden tussen de behandelingen Ocaliva versus placebo voor het primaire eindpunt; hazard ratio (HR) 1,01 (95% CI: 0,68; 1,51), p-waarde: 0,954. In de subgroep van gecompenseerde PBC-patiënten, de geïndiceerde populatie, waren de resultaten bijna identiek in beide behandelgroepen (respectievelijk 21,3% versus 21,7% voor Ocaliva en placebo, HR 0,98 [95% CI: 0,58; 1,64]).

De COBALT-studie slaagde er dus niet in enige werkzaamheid van de behandeling met Ocaliva op klinisch relevante uitkomsten aan te tonen over het hele spectrum van PBC-patiënten, waaronder een PBC-subpopulatie in een vroeg stadium.

Ondersteunende real-world uitkomsten konden de negatieve resultaten van COBALT niet compenseren.

Samenvattend: Het CHMP heeft geconcludeerd dat de therapeutische werkzaamheid niet is bevestigd en daarom is de baten-risicoverhouding van Ocaliva niet langer positief en wordt aanbevolen om de voorwaardelijke EU-handelsvergunning in te trekken. Als deze aanbeveling wordt bekrachtigd door de Europese Commissie, zal Ocaliva niet langer worden toegelaten in de EU.

Nieuwe patiënten mogen niet worden gestart met Ocaliva buiten een klinische studie om. Voor patiënten die momenteel met Ocaliva worden behandeld, moeten andere behandelopties worden overwogen.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Ocaliva kunt u contact opnemen met Medische Informatie van Advanz Pharma Limited, te bereiken via telefoonnummer +31 (0)800 022 93 82 , of via medicalinformation@advanzpharma.com

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de Nederlandse vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MDL) (Dutch association of gastroenterologists)