



31.07.2024

## **Ocaliva (Obeticholsäure): Empfehlung zum Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufgrund eines nicht bestätigten klinischen Nutzens**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Obeticholsäure-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### ***Zusammenfassung***

- **Die konfirmatorische Phase-3-Studie 747-302 (COBALT) mit Ocaliva bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) hat den klinischen Nutzen von Ocaliva nicht bestätigt.**
- **Infolgedessen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ocaliva nicht mehr positiv, und es wird empfohlen, die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU zu widerrufen.**
- **Außerhalb einer klinischen Studie sollten keine neuen Patienten mit Ocaliva behandelt werden. Für Patienten, die derzeit mit Ocaliva behandelt werden, sollten die verfügbaren Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.**

### ***Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken***

Obeticholsäure (OCA) wurde in der Europäischen Union (EU) im Dezember 2016 für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer biliärer Cholangitis (PBC), in Kombination mit Ursodesoxycholsäure

(UDCA), die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können, zugelassen.

Diese erste Zulassung basierte auf den Ergebnissen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie (POISE), die eine statistisch signifikante und anhaltende Senkung des Biomarkers alkalische Phosphatase (ALP) nachwies. Zum Zeitpunkt der Zulassung herrschte noch Ungewissheit darüber, inwieweit die beobachteten Veränderungen dieser Laborparameter mit den leberbezogenen klinischen Ergebnissen korrelieren.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde daher unter der Bedingung erteilt, dass das Unternehmen zusätzliche Daten aus der COBALT-Studie vorlegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu bestätigen. COBALT war eine konfirmatorische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung des klinischen Nutzens einer Behandlung mit Ocaliva bei Patienten mit PBC, die entweder nicht auf eine Behandlung mit UDCA ansprechen oder diese nicht vertragen, basierend auf klinischen Endpunkten.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat eine Überprüfung von Ocaliva unter Berücksichtigung der Ergebnisse der COBALT-Studie im Kontext aller verfügbaren Daten abgeschlossen.

Die COBALT-Studie mit 67 % der geplanten Ereignisse (ein nicht zu vernachlässigender Anteil) konnte für den primären zusammengesetzten Endpunkt Tod, Lebertransplantation oder hepatische Dekompensation in der ITT-Population keine Unterschiede zwischen Ocaliva und Placebo nachweisen: HR 1,01 (95 % KI: 0,68, 1,51), p-Wert: 0,954. In der Untergruppe der kompensierten PBC-Patienten, die derzeit in der zugelassenen Indikation enthalten ist, waren die Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (21,3 % vs. 21,7 % OCA bzw. Placebo, HR 0,98 [95 % KI: 0,58, 1,64]).

Somit konnte die Studie keine Wirksamkeit der Ocaliva-Behandlung in Bezug auf relevante klinische Endpunkte und für das gesamte Spektrum der PBC-Patienten, einschließlich einer PBC-Subpopulation im Frühstadium, nachweisen und war daher nicht in der Lage, den klinischen Nutzen von Ocaliva zu bestätigen.

Die unterstützenden Daten aus dem Versorgungsalltag wurden als nicht ausreichend angesehen, um die negativen Ergebnisse von COBALT aufzuwiegen.

Da der klinische Nutzen nicht bestätigt wurde, kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ocaliva nicht mehr positiv ist, und empfahl, dass die bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU widerrufen werden sollte. Sollte diese Empfehlung von der Europäischen Kommission bestätigt werden, wird Ocaliva in der EU nicht mehr zugelassen sein.

Außerhalb einer klinischen Studie sollten keine neuen Patienten mit Ocaliva behandelt werden. Für Patienten, die derzeit mit Ocaliva behandelt werden, sollten die verfügbaren Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

### ***Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Fax: +49 (0)228 207 5207

schriftlich

oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden)

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

### ***Ansprechpartner des Unternehmens***

Die Kontaktstellen für weitere Informationen sind in der Produktinformation des Arzneimittels (SmPC und PIL) unter <http://www.ema.europa.eu/ema/> angegeben.

Sie können sich auch per E-Mail an unsere Abteilung für medizinische Informationen wenden: [medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

Advanz Pharma Specialty Medicine Deutschland GmbH

Rosenheimer Str. 52

81669 München

Tel: +49 800 1802 091

Mit freundlichen Grüßen,

Frank Zimmerman

Stufenplanbeauftragter

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an PartnerPlus ApS unter: PartnerPlus ApS, Rønne Alle 8, DK-2791 Dragør, Dänemark - <http://www.partnerplus.dk/>